

Журнал кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Современная Онкология

2019

Том 21, №3

Тема номера: Клиническая онкология

Journal of Modern Oncology

2019

vol. 21, No. 3

20 лет
журналу

Современная Онкология

con-med.ru

том 21
№3
2019

«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.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **Стилиди Иван Сократович**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, 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
- **Горбунова Вера Андреевна**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, 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, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- **Алиев Мамед Джавадович**, академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия
- **Гарин Август Михайлович**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Давыдов Михаил Иванович**, академик РАН, д. м. н., профессор, Ассоциация онкологов России, Москва, Россия
- **Каприн Андрей Дмитриевич**, академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия
- **Кушлинский Николай Евгеньевич**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия
- **Тюляндин Сергей Алексеевич**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

- **Комарова Людмила Егоровна**, д. б. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Подвязников Сергей Олегович**, д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

- **Кадагидзе Заира Григорьевна**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Лазарев Александр Федорович**, д. м. н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия
- **Моисеенко Владимир Михайлович**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия
- **Поляков Владимир Георгиевич**, академик РАН, д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
- **Хасанов Рустем Шамильевич**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

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»

Издатель: ИП Хабиб О.Н.

Адрес издателя: 119421, Москва, ул. Новаторов, 36, 3, 496

Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электровзаводская, 21

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: 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. 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 12 февраля 2019 г. № 21-р.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция
Адрес: 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, 31к4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: orscience.ru
E-mail: or@hpm.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
Э.А. Батова
Научный редактор:
М.Б. Капелович

Литературные редакторы-корректоры:
М.Э. Витвицкая, Е.О. Аратова, И.Г. Телегина
Дизайн и верстка:
Д.А. Антонова

ММА «МедиаМедика»
Адрес: 115054, Россия, Москва, Жуков проезд, 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон: +7 (495) 926-29-83
Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:
Т.Л. Скоробогат
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева
Директор по рекламе:
Н.М. Сурова
Менеджер по рекламе:
Т.А. Романовская
Подписка:
subscribe@con-med.ru
+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

Journal of Modern Oncology

con-med.ru

vol. 21
No. 3
2019

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.

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

Ludmila E. Komarova,

Dr. Sci. (Biol.), Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey O. Podvyaznikov,

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

EDITORIAL BOARD

Ivan S. Stilidi,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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

Vera A. Gorbunova,

M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 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, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Zaira G. Kadagidze,

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

Alexander F. Lazarev,

M.D., Ph.D., Professor, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Vladimir M. Moiseenko,

M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, 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

Rustem Sh. Khasanov,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

EDITORIAL COUNCIL

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

• **Avgust M. Garin**, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

• **Mikhail I. Davydov**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Association of Oncologists, Moscow, Russia

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

• **Nikolay E. Kushlinski**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

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

• **Cornelis Van de Velde**, M.D., Ph.D., Professor, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

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

• **Volker Diehl**, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University of Cologne, Cologne, Germany

• **Martin Dreyling**, M.D., Professor, Department of Internal Medicine, University of Munich, Munich, Germany

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

• **Bertrand Coiffier**, M.D., Professor, Department of Hematology, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Benite, France

• **Antonio Llombart**, M.D., Professor, Department of Oncology, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

• **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

Publisher: Habib O.N.

Publisher address: 36c3-496, Novatorov st., Moscow, Russia

Printing House: 21, Elektrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 5000 copies.

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

Catalogue "Pressa Rossii" 45140.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. Information for authors at 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. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address: 31c4, Novoslobodskaya st.,

Moscow, Russia

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

Website: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editor:

Margarita B. Kapelovich

Literary editor-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Evgeniia O. Aratova,

Irina G. Telegina

Design and layout:

Darya A. Antonova

MMA "MediaMedica"

Address: 19, Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address:

P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development Adviser:

Tatiana L. Skorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services Manager:

Tatyana A. Romanovskaya

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Материалы конференций

Консультационный совет. Проблемы терапии первично-рефрактерных и рецидивных пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем? Резолюция
И.В. Поддубная, В.В. Птушкин, Г.С. Тумян и др.

Обзор

Влияние стартовой дозы регорафениба на общую выживаемость пациентов с метастатическим раком толстой кишки: систематический обзор и метаанализ
М.Ю. Федянин, Е.М. Полянская, А.А. Трякин, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин

Лекция

Осимертиниб в 1-й линии терапии EGFR-позитивного немелкоклеточного рака легкого
Е.В. Реутова, К.П. Лактионов, Д.И. Юдин, Л.А. Нелюбина, Г.К. Горохова, А.В. Егорова

Клинический случай

Дурвалумаб в терапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого после химиолучевого лечения в реальной практике
Д.Д. Сакаева, В.В. Ручкин, О.В. Гончарова, Р.Р. Аббасова, Ф.Ф. Муфазалов

Обзор

Комплексная лучевая диагностика раннего рака молочной железы (обзор литературы)
Г.С. Алиева, Г.П. Корженкова, И.В. Колядина

Обзор

Иммунотерапия в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом – первая «таргетная» терапия, но только для «таргетной» популяции
К.С. Гречухина, Л.Г. Жукова

Оригинальная статья

Предсказательная ценность цифровой маммографии, ультразвукового исследования и их комбинации в диагностике раннего рака молочной железы
Г.С. Алиева, Г.Т. Корженкова, И.В. Колядина

Оригинальная статья

Эффективность неoadъювантной химиотерапии и выживаемость у пациентов старшей возрастной группы с трижды негативным раком молочной железы II–III стадий
О.О. Гордеева, И.В. Колядина, Л.Г. Жукова, И.П. Ганьшина, Д.В. Комов, А.А. Мещеряков

Обзор

Нейроэндокринный рак предстательной железы (обзор литературы)
Д.В. Аббасова, С.Б. Поликарпова, Н.А. Козлов, М.П. Баранова, И.П. Коваленко, Е.И. Игнатова

Обзор

Современные ультразвуковые технологии при мониторинге эффективности химиотерапии рака шейки матки
З.Р.-Б. Мусаева, М.А. Чекалова, А.А. Мещеряков

Обзор

Хирургическое лечение рака тела матки с сопутствующим метаболическим синдромом (литературный обзор)
О.В. Ли, А.Г. Абдуллаев, А.И. Бершвили

CLINICAL ONCOLOGY

Conference Proceedings

6

Advisory board. The issues of treatment of primary refractory and relapse patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Russian Federation. What awaits us in the future? Resolution
Irina V. Poddubnaya, Vadim V. Ptushkin, Gaiane S. Tumyan et al.

Review

10

Effect of starting dose of regorafenib on overall survival of patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis
Mikhail Yu. Fedyanin, Elizaveta M. Polianskaya, Alexey A. Tryakin, Iliia A. Pokataev, Sergei A. Tjulandin

Lecture

17

Osimertinib for the first-line treatment of EGFR-positive non-small cell lung cancer
Elena V. Reutova, Konstantin P. Laktionov, Denis I. Iudin, Lidiia A. Neliubina, Galina K. Gorokhova, Angelina V. Egorova

Clinical Case

21

Durvalumab in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in a real practice
Dina D. Sakaeva, Valerii V. Ruchkin, Olga V. Goncharova, Raliia R. Abbasova, Fagim F. Mufazalov

Review

26

Complex radiologic imaging of early breast cancer (literature review)
Giunel S. Aliyeva, Galina P. Korzhenkova, Irina V. Kolyadina

Review

33

Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer – the first “target” therapy for the “target” patients’ population
Katerina S. Grechukhina, Ludmila G. Zhukova

Original Article

38

The predictive value of digital mammography, breast ultrasound and their combination in the diagnosis of early breast cancer
Gunel S. Aliyeva, Galina T. Korzhenkova, Irina V. Kolyadina

Original Article

46

The efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival in older patients with stages II to III triple-negative breast cancer
Olga O. Gordeeva, Irina V. Kolyadina, Liudmila G. Zhukova, Inna P. Gan'shina, Dmitrii V. Komov, Andrei A. Meshcheriakov

Review

52

Neuroendocrine carcinoma of the prostate (review of the literature)
Daria V. Abbasova, Svetlana B. Polikarpova, Nikolai A. Kozlov, Madina P. Baranova, Irina P. Kovalenko, Elena I. Ignatova

Review

56

Modern ultrasound technologies in monitoring the effectiveness of chemotherapy for cervical cancer
Zalina R.-B. Musaeva, Marina A. Chekalova, Andrei A. Mesheryakov

Review

62

Surgical treatment of uterine cancer with concomitant metabolic syndrome (literature review)
Olga V. Li, Amir G. Abdullaev, Aleksandr I. Berishvili

Материалы конференций

Москва, 27 июня 2019 г.

Консультационный совет

Проблемы терапии первично-рефрактерных и рецидивных пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем?

Резолюция

Для цитирования: Поддубная И.В., Птушкин В.В., Тумян Г.С. и др. Консультационный совет. Проблемы терапии первично-рефрактерных и рецидивных пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем? Резолюция. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 6–8. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190660

Conference Proceedings

Moscow, June 27, 2019

Advisory board

The issues of treatment of primary refractory and relapse patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Russian Federation. What awaits us in the future?

Resolution

For citation: Poddubnaya I.V., Ptushkin V.V., Tumyan G.S. et al. Advisory board. The issues of treatment of primary refractory and relapse patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Russian Federation. What awaits us in the future? Resolution. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 6–8. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190660

Участники экспертного совета

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, проректор по международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, гл. внештатный гематолог Москвы, зав. отд. инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Российского профессионального общества онкогематологов

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, гл. консультант экспертного совета лаборатории «Гемотест», гл. редактор журнала «Клиническая онкогематология»

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Барях Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, зав. отд. гематологии и химиотерапии ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы

Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», гл. специалист-гематолог Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, ассистент каф. онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Волошин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доц., рук. клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России

Самойлова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», гл. внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Приволжского федерального округа

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, рук. Городского гематологического центра, Главный гематолог и трансфузиолог Минздрава России по Сибирскому федеральному округу, гл. гематолог Минздрава Новосибирской области

Кравченко Сергей Кириллович – канд. мед. наук, доц., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

Кувшинов Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России

Hervé Tilly – д-р мед. наук, проф., Le Centre Henri-Becquerel de Lutte Contre le Cancer, г. Руан, Франция

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, врач-гематолог гематологического отд-ния ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ, DLBCL) является наиболее распространенным вариантом агрессивных лимфопротеративных заболеваний взрослых. В 2016 г. в США зарегистрировано 27 650 новых случаев ДВККЛ, в Европе ежегодно выявляется 3–4 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. В Российской Федерации на долю ДВККЛ приходится примерно 30–40% (56% – по данным регистра Российского общества онкогематологов) от всех неходжкинских лимфом [3, 4]. Заболеваемость составляет в среднем 4–5 случаев на 100 тыс. населения [5], в 2017 г. в России зарегистрировано примерно 3 тыс. новых случаев ДВККЛ [6]. В возрасте до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 10%, при этом число больных драматически увеличивается в возрасте после 50 лет.

ДВККЛ объединяет целый спектр опухолей, различающихся по своим клиническим, морфологическим, иммунологическим и молекулярно-биологическим характеристикам. Заболевание отличается чрезвычайным клиническим разнообразием: первичный очаг опухолевого роста может локализоваться как в лимфатических узлах, так и экстраанально (40%) [5].

Гетерогенность опухоли объясняется разным профилем экспрессии генов (GER – Gene Expression Profiling), что, несомненно, имеет клиническое значение и ассоциируется с прогнозом заболевания. На основании данных исследования идентифицированы основные молекулярные подгруппы ДВККЛ: лимфома из В-клеток герминального центра (germinal center B – cell like type, GCB) и лимфома из активированных В-клеток (activated B – cell like type, ABC, non-GCB) [7].

Основой лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы, независимо от морфологического варианта, иммуногистохимического профиля и клинического подтипа опухоли, остаются схема CHOP и различные ее модификации. Главным достижением последних десятилетий, существенно улучшившим непосредственные и отдаленные результаты терапии пациентов, явилось добавление к схеме CHOP моноклональных (анти-CD20) антител – ритуксимаба [7].

В то же время, в зависимости от числа неблагоприятных прогностических факторов согласно Международному прогностическому индексу (IPI), у 20–50% пациентов с ДВККЛ развивается рефрактерность к режиму R-CHOP или разовьются рецидивы после достижения полного ответа на терапию [8]. Таким образом, возможности иммунохимиотерапии R-CHOP признаются неудовлетворительными, а использование опций, предполагающих увеличение дозотенсивности лечения или включение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК,

autologous ASCT) в 1-ю линию, не подкреплены результатами контролируемых исследований [9]. Попытки улучшить режим R-CHOP в широкой популяции ДВККЛ до настоящего времени не увенчались успехом [10–12].

После первого рецидива ДВККЛ лечение пациентов строится в зависимости от того, возможно ли пациенту провести трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или нет. В реальной клинической практике нашей страны консолидирующая высокодозная химиотерапия с аутоТГСК выполняется лишь у небольшого числа пациентов в возрастной группе до 60 лет. Принятие решения о выборе терапии 2-й линии у пожилых больных осложняется большим количеством сопутствующих заболеваний, ограничивающих применение программ, имеющих значимую миело- и экстрамедуллярную токсичность [9]. В целом рецидивирующие/рефрактерные варианты ДВККЛ имеют ограниченные опции лечения и плохой прогноз с медианой общей выживаемости около 6 мес [13].

По результатам зарубежных наблюдений только 30–40% пациентов отвечают на терапию спасения (salvage-терапию) с последующим использованием высокодозной химиотерапии и аутоТГСК [14]. Даже среди пациентов, которые ответили на salvage-терапию с дальнейшей аутоТГСК, примерно у 50% в конечном итоге будет диагностирован рецидив заболевания. В итоге большинство пациентов с рефрактерной ДВККЛ не имеют эффективных вариантов лечения [15].

Таким образом, в настоящее время остаются серьезные нерешенные проблемы в терапии ДВККЛ: недостаточная эффективность первого лечения у 30–50% пациентов, в том числе первичная резистентность опухоли у 10–15% и ранние рецидивы у 20–25% пациентов. Инновационные предложения эффективных лечебных воздействий, способных кардинально изменить течение болезни как в 1-й линии, так и в рецидиве, отсутствуют.

Особое место среди препаратов, исследуемых в терапии рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, занимает первый в своем классе конъюгат моноклонального антитела к CD79b и химиотерапевтического агента – полатузумаб ведотин. В исследовании II фазы GO29365 сравнивалась терапия полатузумабом ведотином в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (BR) с режимом BR у 80 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ. По результатам исследования терапия с полатузумабом ведотином более чем в 2 раза улучшила показатели ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, при этом преимущество терапии с полатузумабом наблюдалось во всех подгруппах вне зависимости от количества предыдущих линий лечения, рефрактерности и молекулярных подгрупп (ABC, GCB). Показатель полного ответа у пациентов с реци-

диверсифицирующей/рефрактерной ДВККЛ в группе полатузумаба ведотина составил 40% (18% в группе сравнения), медиана общей выживаемости – 12,4 мес (4,7 мес в группе сравнения) [15], медиана длительности ответа – 10,3 мес (4,1 мес в группе сравнения). Показатель 2-летней выживаемости без прогрессирования у 31,4% пациентов говорит о долгосрочном контроле заболевания в группе полатузумаба ведотина. 22% пациентов, получивших терапию с полатузумабом, остаются в полной ремиссии на период наблюдения 45,9 мес [17]. Преимущество в эффективности сочеталось с прогнозируемым и легко управляемым профилем безопасности терапии полатузумабом ведотином.

Полатузумаб ведотин получил статус «Прорыв в терапии» (Breakthrough Therapy Designation – BTD) Food and Drug Administration и статус «Приоритетные лекарственные

средства» (Priority Medicines – PRIME) European Medicines Agency терапии пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ [18]. Первая в мире регистрация полатузумаба ведотина для терапии рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ произошла в США 20 июня 1918 г.

Учитывая высокую потребность в новых эффективных опциях терапии ДВККЛ и результаты исследования GO29365, своевременное включение полатузумаба ведотина в Российские клинические рекомендации и дальнейшее внедрение препарата в стандартную терапию у пациентов с рефрактерной/рецидивной ДВККЛ позволят улучшить результаты лечения и прогноз у этих пациентов.

Утверждаю

Председатель экспертного совета И.В. Поддубная

Литература/References

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016.
2. Tilly H, Vitolo U, Walewski J et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii78–82.
3. Бабичева Л.Г. ДВККЛ: данные регистра Российского общества онкогематологов, Москва, Консультационный совет «Проблемы терапии первично-рефрактерных и рецидивных пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем?» Москва, 27 июня 2019 г. [Babicheva L.G. DVKKL: dannye registra Rossiiskogo obshchestva onkogematologov, Moskva, Konsul'tatsionnyi sovet "Problemy terapii pervichno-refrakternykh i retsidiynykh patsientov s diffuznoi V-krupnokletochnoi limfomoi v Rossiiskoi Federatsii. Chto zhdet nas v budushchem?" Moskva, 27 iunია 2019 g. (in Russian)]
4. Доронин В.А., Стефанов Д.Н., Никитин Е.А. и др. Раковые регистры. Часть 4. Российский регистр «Лимфопролиферативные заболевания». Современная Онкология. 2012; 14 (4): 15–6. [Doronin V.A., Stefanov D.N., Nikitin E.A. et al. Cancer registries. Part 4. Russian lymphoproliferative disease registry. *Journal of Modern Oncology*. 2012; 14 (4): 15–6 (in Russian).]
5. Поддубная И.В. Онкогематология (современные аспекты). Руководство для врачей. М.: Media Medica, 2005. [Poddubnaya I.V. Oncobematology (modern aspects). A guide for doctors. Moscow: Media Medica, 2005 (in Russian).]
6. Каприн А.Д. и др. Злокачественные новообразования в России. М., 2018. [Kaprin A.D. et al. Malignant neoplasms in Russia. Moscow, 2018 (in Russian).]
7. Суборцева И.Н. Клинико-биологические особенности первичной экстра nodальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. М., 2012. [Subortseva I.N. Clinical and biological features of primary extranodal diffuse B-large cell lymphoma. Moscow, 2012 (in Russian).]
8. Shipp MA Crump et al. SCHOLAR-1 Manuscript Blood lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (36): 4462–9.
9. Капланов К.Д. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Clin Oncobematol* 2019; 12 (2): 154–64. [Kaplanov K.D. et al. Rezul'taty analiza regional'nogo registra patsientov s diffuznoi V-krupnokletochnoi limfomoi: faktory riska i problemy immunokhimioterapii. *Clin Oncobematol* 2019; 12 (2): 154–64 (in Russian).]
10. Younes A et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and RCHOP in non-GCB DLBCL. *J Clin Oncol* 2019; 37 (15): 1285–95.
11. Vitolo U et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated DLBCL. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3529–37.
12. Vitolo U et al. ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Hematological Oncology, Supplement*, 15th ICML congress. 2019; 37 (Issue S2): 36–7.
13. Crump M et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130 (16): 1800–8.
14. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013; 88 (10): 890–4.
15. Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing antiCD19 chimeric antigen receptors. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10 (5): 267–76.
16. Sebn L et al. Abstract #1683, ASH 2018.
17. Sebn L et al. Abstract #202, ICML 2019.
18. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-11b.htm>

Обзор

Влияние стартовой дозы регорафениба на общую выживаемость пациентов с метастатическим раком толстой кишки: систематический обзор и метаанализ

М.Ю. Федянин[✉], Е.М. Полянская, А.А. Трякин, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]fedianinmu@mail.ru

Аннотация

Цель. Провести систематический обзор литературы и метаанализ исследований по влиянию стартовой дозы регорафениба на общую выживаемость (ОВ) пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки.

Материалы и методы. Проведен поиск результатов исследований в системе PubMed. В анализ включали все работы по 20.08.2019, в которых проводилось сравнение показателей ОВ в зависимости от стартовой дозы регорафениба (160 мг или менее) на 1-м курсе терапии. Метаанализ проводился в программе Review Manager Ver. 5.3.

Результаты. В двух работах отмечено ухудшение ОВ при стартовой дозе менее 160 мг (А. Adenis и соавт., 2016: отношение рисков – ОР 1,26, 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,56; А. Aljubran и соавт., 2019: ОР 2,25, 95% ДИ 0,93–5,43). В двух работах отмечено улучшение ОВ при применении стартовой дозы 1-го курса менее 160 мг (Т. Bekaii-Saab и соавт., 2018: ОР 0,72, 95% ДИ 0,47–1,11; J. Gotfrit и соавт., 2017: ОР 0,46, 95% ДИ 0,17–1,22). Еще в двух работах стартовая доза регорафениба не влияла на показатели ОВ (К. Yamaguchi и соавт., 2019: ОР 0,95, 95% ДИ 0,82–1,1; G. Argiles и соавт., 2019: ОР 0,86, 95% ДИ 0,65–1,13). Проведенный метаанализ не выявил влияния на ОВ стартовой дозы препарата: ОР 0,97, 95% ДИ 0,78–1,21; $p=0,79$; $I^2=64$.

Выводы. Снижение стартовой дозы регорафениба на 1-м курсе не ухудшает показатели ОВ и может быть рекомендовано к рутинной клинической практике.

Ключевые слова: рак толстой кишки, регорафениб, метаанализ.

Для цитирования: Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Трякин А.А. и др. Влияние стартовой дозы регорафениба на общую выживаемость пациентов с метастатическим раком толстой кишки: систематический обзор и метаанализ. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 10–15. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190651

Review

Effect of starting dose of regorafenib on overall survival of patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis

Mikhail Yu. Fedyanin[✉], Elizaveta M. Polyanskaya, Alexey A. Tryakin, Ilia A. Pokataev, Sergei A. Tjulandin

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

[✉]fedianinmu@mail.ru

Abstract

Aim. To conduct a systematic review and meta-analysis of studies on the effect of starting dose of regorafenib on overall survival (OS) of patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer.

Materials and methods. We searched for research data in the PubMed. The analysis included all publications till 08.20.2019 which compared OS depending on the starting dose of regorafenib (160 mg or less) in the 1st course of therapy. Meta-analysis was conducted using Review Manager Ver. 5.3.

Results. Two studies demonstrated decreased OS at starting dose of less than 160 mg (A. Adenis et al., 2016: risk ratio – RR 1.26, 95% confidence interval – CI 1.01–1.56; A. Aljubran et al., 2019: RR 2.25, 95% CI 0.93–5.43). Two studies showed an improvement in OS with a starting dose of less than 160 mg in the 1st course (T. Bekaii-Saab et al., 2018: RR 0.72, 95% CI 0.47–1.11; J. Gotfrit et al., 2017: RR 0.46, 95% CI 0.17–1.22). In two other studies, there was no effect of a starting dose of regorafenib on OS (K. Yamaguchi et al., 2019: RR 0.95, 95% CI 0.82–1.1; G. Argiles et al., 2019: RR 0.86, 95% CI 0.65–1.13). The meta-analysis did not reveal the effect of starting dose of the drug on OS: RR 0.97, 95% CI 0.78–1.21; $p=0.79$; $I^2=64$.

Conclusions. Reducing the starting dose of regorafenib in the 1st course does not decrease OS and can be recommended for routine clinical practice.

Key words: colorectal cancer, regorafenib, meta-analysis.

For citation: Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Tryakin A.A. et al. Effect of starting dose of regorafenib on overall survival of patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 10–15. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190651

Введение

Регорафениб – низкомолекулярный ингибитор различных тирозинкиназ, основными из которых являются VEGFR 1–3, FGFR, PDGFR β , RAF-1, KIT. В рандомизированных исследованиях CONCUR и CORRECT препарат в сравнении с плацебо продемонстрировал достоверное увеличение продолжительности жизни рефрактерных к стандартной терапии больных метастатическим колоректальным раком [1, 2] и на сегодняшний день входит в различные клинические рекомендации как одна из опций лечения данной группы пациентов. Результаты наблюдательных исследований подтвердили эффективность регорафениба: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) колебалась от 2,2 мес в исследовании на японской популяции пациентов до 2,7 мес – во французском регистре больных; общая выживаемость (ОВ) – от 5,6 мес во Франции до 9,3 мес – в регистре Чехии [3–9].

Рекомендуемая дозировка препарата составляет 160 мг/сут первые 3 нед с последующей 1 нед перерыва. Однако уже в регистрационных исследованиях число больных, у которых развилась токсичность, связанная с препаратом, составило более 90%, при этом частота нежелательных явлений 3–4-й степени – 55%. При этом число больных, которым пришлось модифицировать режим приема препарата, составило 76%, в группе плацебо – лишь 38% [1, 2]. Аналогичные результаты в дальнейшем наблюдались и в пострегистрционных наблюдательных работах [3].

Неудовлетворительная переносимость препарата поставила вопрос о возможности снижения дозы регорафениба уже с 1-го курса. Однако данный подход в отношении тирозинкиназных ингибиторов в онкологии всегда находился под сомнением. Так, предклинические работы и ряд клинических экспериментов четко показывали дозозависимый эффект сорафениба и сунитиниба при раке почки в отношении ингибирования мишеней и клинической эффективности [10, 11]. При этом отмечается и дозозависимая взаимосвязь со степенью выраженности токсических реакций на данный класс препаратов, включая и регорафениб [12]. В связи с чем оценка возможности редукции стартовой дозы регорафениба в такой сложной для лечения популяции, как пациенты с химиорефрактерным метастатическим колоректальным раком, требует отдельного изучения.

Материалы и методы

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed по различным комбинациям слов: colon cancer, colorectal cancer, rectal cancer, CRC, mCRC, или colon neoplasms [MeSH terms], rectal neoplasms [MeSH terms], colorectal neoplasms [MeSH terms] и regorafenib. Проведен поиск всех статей с публикацией по март 2019 г. Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO (American Society of Clinical Oncology) и ESMO (European Society for Medical Oncology).

Критерии включения результатов исследования:

1. В работах должно быть проведено сравнение дозовых режимов регорафениба в отношении показателя ОВ.
2. Число больных, доступных для анализа, 10 и более.

Критерии исключения:

1. Не включались в анализ работы, где применялись комбинации регорафениба с другими препаратами.
2. Исключены исследования по сравнению регорафениба с другими препаратами.

Диаграмма отбора исследований для анализа влияния дозы регорафениба на ОВ представлена на рис. 1.

Статистический анализ включал в себя:

Различия в ОВ представляли в виде отношения рисков (ОР) смерти сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) метод generic inverse variance с фиксированным эффектом применяли для оценки ОР прогрессирования и

Рис. 1. Диаграмма отбора исследований для метаанализа.

Fig. 1. Diagram of a selection of studies for meta-analysis.



смерти и построения 95% ДИ. Модель случайных эффектов была выбрана в связи с ретроспективным характером большинства исследований, включенных в метаанализ. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график – со значениями стандартной ошибки (log OR) по оси ординат и ОР.

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

Результаты

В метаанализ работ, в которых проводилось изучение влияния стартовой дозы регорафениба на ОВ пациентов с метастатическим раком толстой кишки, вошли результаты 6 исследований (см. рис. 1).

Характеристика исследований представлена в таблице.

Обзор исследований

В исследовании A. Aljubran и соавт. удалось собрать информацию по терапии регорафенибом 78 пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которые получали лечение в 4 клиниках Саудовской Аравии. Соматический статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1 имели 66,7% больных, у оставшихся он был выше 1. По-видимому, с этим было связано то, что у 60% пациентов стартовая доза препарата была менее 160 мг/сут. Несмотря на это, 74% больных в дальнейшем понадобилась модификация режима приема регорафениба. Объективных эффектов не зарегистрировано, медиана ВБП составила 2,8 (95% ДИ 2,5–3,3) мес, ОВ – 8 (95% ДИ 6,2–9,7) мес. По данным многофакторного анализа стартовая доза регорафениба менее 160 мг/сут не влияла ни на ВБП (ОР 1,1, 95% ДИ 0,5–2,38, $p=0,84$), ни на ОВ (ОР 2,24, 95% ДИ 0,93–5,41, $p=0,07$). На показатели выживаемости не влияла и модификация дозы регорафениба в процессе лечения (ОР 0,475, 95% ДИ 0,195–1,159, $p=0,1019$ и ОР 0,357, 95% ДИ 0,117–1,09, $p=0,0704$ в отношении ВБП и ОВ соответственно). Единственным фактором, определявшим ОВ и ВБП, был функциональный статус пациента: медиана ВБП в группе ECOG 1 составила 3,3 (95% ДИ 2,6–4,6), а в группе больше 1 – лишь 2,3 (95% ДИ 1,7–3,0) мес (ОР 2,683, 95% ДИ 1,270–5,668, $p=0,0097$), а медиана ОВ – 8,6 (95% ДИ 6,7–14) и 5,4 (95% ДИ 4,2–7,9) мес соответственно (ОР 3,104, 95% ДИ 1,374–7,015, $p=0,0065$) [7].

В исследовании J. Gotfrit и соавт. проведен ретроспективный анализ эффективности регорафениба у больных метастатическим раком толстой кишки в рамках деятельности одной клиники. Всего удалось собрать информацию по 35 пациентам. Статус по шкале ECOG 0–1 отмечен у 97% больных, лишь у 1 пациента отмечался ECOG 2. У 54% пациентов стартовая доза регорафениба составила 160 мг/сут, у 40% – 120 мг/сут и у 2 пациентов – 80 мг/сут. Редукция дозы препарата в процессе терапии потребовалась 34% пациентам, а прерывание приема – 29%. Лечение было прекращено в связи с токсичностью у 29% больных. Объективных эффектов не зарегистрировано, медиана ВБП составила 2,4 (95% ДИ 1,8–3,3) мес, медиана ОВ – 5,6 (95% ДИ 3,7–8,9) мес. Стартовая доза регорафениба не влияла ни на ВБП (ОР 0,85, 95% ДИ 0,38–1,90, $p=0,68$), ни на ОВ (ОР 0,45, 95% ДИ 0,18–1,15, $p=0,09$) [13].

В проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, проведенное K. Yamaguchi и соавт., были включены 1311 больных метастатическим раком толстой кишки,

Характеристика исследований, вошедших в метаанализ Characteristics of studies included in meta-analysis					
Исследование (автор, год публикации)	Дизайн исследования	Число больных со стартовой дозой 160 мг	Число больных со стартовой дозой менее 160 мг	Медиана ВБП (95% ДИ), мес	Медиана ОВ (95% ДИ), мес
A. Aljubran, 2019 [7]	Ретроспективное, несравнительное	47	31	2,8 (2,5–3,3)	8 (6,2–9,7)
T. Bekaii-Saab и соавт., 2019 [15]	Проспективное, рандомизированное II фазы	54	62	2 против 2,8	6 против 9,8
J. Gotfrit и соавт., 2017 [13]	Ретроспективное, несравнительное	16	19	2,4 (1,8–3,3)	5,6 (3,7–8,9)
D. Tougeron и соавт., 2014 [9, 14]	Ретроспективное, несравнительное	90	409	2,7 (1,4–4,4)	5,6 (IQR 2,4–11,4)
K. Yamaguchi и соавт., 2019 [8]	Проспективное, несравнительное	265	962	2,2 (2,1–2,3)	6,9 (6,4–7,4)
G. Argiles, 2019 [16]	Проспективное, рандомизированное	101	99	1,9 против 2,0	7,4 против 8,6
Примечание. IQR – межквартильный размах.					

в заключительный анализ вошли данные 1227 пациентов. У 91,6% больных был статус ECOG 0–1 и лишь у 8,4% – 2 и более. Регорафениб в стандартной стартовой дозе в 160 мг/сут был назначен 65,4%, 120 мг/сут – 21,6%, 80 мг/сут – 13% пациентам. Модификация дозы препарата и прерывание приема потребовались 42,1 и 49,3% больным соответственно. Лечение было прекращено в связи с токсичностью у 33,3% больных. Медиана ОВ составила 6,9 (95% ДИ 6,4–7,4) мес, медиана времени до неудачи терапии – 2,2 (95% ДИ 2,1–2,3) мес. Независимое негативное влияние на ОВ оказывал функциональный статус пациента – ECOG $\geq$ 2 (ОР 1,41, 95% ДИ 1,09–1,83, $p=0,0092$), а благоприятное – развитие ладонно-подошвенного синдрома (ОР 0,8, 95% ДИ 0,70–0,91, $p=0,0293$). Начало лечения в редуцированной дозе (менее 160 мг/сут) ассоциировано с увеличением времени до неудачи лечения и не влияло на показатели ОВ (ОР 0,99, 95% ДИ 0,86–1,15, $p=0,9387$) [8].

Исследование REBECCA было организовано в виде ретроспективного анализа применения регорафениба у больных метастатическим раком толстой кишки в 163 клиниках Франции ($n=631$). Функциональный статус пациентов, включенных в анализ, был ECOG 0 – у 30,7%, ECOG 1 – у 58,7%, ECOG 2 – у 9,3%, ECOG 3 – у 1,2% больных (у 1 пациента статус ECOG не был представлен). Стартовая доза регорафениба 160 мг была назначена 79,9%, 120 мг – 13,6%, 80 мг – 6%, 40 мг – 0,5%. Редукция дозы препарата в процессе лечения понадобилась 42,5%, приостановка терапии – 31,2% пациентов. Медиана ОВ составила 5,6 мес (интерквартильный размах 2,4–11,4) [9], медиана ВБП – 2,7 (1,4–4,4) мес. Независимое негативное влияние на ОВ оказывали такие факторы, как статус ECOG $\geq$ 2 (ОР 3,53, 95% ДИ 2,44–5,12, $p=0,002$), длительность течения метастатической болезни до назначения регорафениба менее 18 мес (ОР 1,66, 95% ДИ 1,29–2,12, $p<0,0001$), число органов, пораженных метастазами, 3 и более (ОР 1,38, 95% ДИ 1,08–1,78, $p=0,011$), метастатическое поражение печени (ОР 1,68, 95% ДИ 1,28–2,21, $p<0,0001$) и стартовая доза регорафениба 80 мг и менее (ОР 0,48 в пользу дозы 160 мг, 95% ДИ 0,32–0,74, $p=0,001$) [14].

Первой проспективной рандомизированной работой, включенной в анализ, явилось исследование II фазы ReDOS. Авторы сравнили стандартный режим назначения регорафениба и вариант старта с 80 мг/сут. При удовлетворительной переносимости со 2-й недели производилась эскалация дозы до 120 мг/сут, а с 3-й – до 160 мг/сут. В качестве основного критерия эффективности был выбран показатель – доля пациентов, которым начат 3-й курс лечения. Всего в исследование были включены 116 пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки. «Титрование» дозы привело к снижению токсичности и улучшению показателей качества жизни. Отмечено значимое увеличение доли пациентов, которым был начат 3-й курс терапии регорафенибом в группе с низкой стартовой дозой препарата – 43% против 26% ($p=0,043$). При этом оказалось, что медиана ОВ также была выше в группе с низкой стартовой дозой – 9,8 против 6 мес (ОР 0,72, 95% ДИ 0,47–1,1, $p=0,12$) [15].

В 2019 г. были представлены результаты рандомизированного проспективного исследования REARRANGE. Пациенты ($n=299$) были распределены в 3 группы: стандартного назначения регорафениба в дозе 160 мг/сут 1–21-й дни, 1 нед перерыв, или со стартовой дозой регорафениба 120 мг/сут 1–21-й дни, 1 нед перерыв, или в группу интермиттирующего приема препарата – 160 мг/сут, 1 нед приема и 1 нед перерыва. В последних 2 группах со 2-го курса предпринималась попытка эскалации дозы до стандартной. В качестве основного критерия эффективности выбрана частота нежелательных явлений 3–4-й степени – предполагалось снижение частоты осложнений 3–4-й степени на 20% в группах со сниженной интенсивностью дозового режима регорафениба. В качестве вторичного критерия оценены ВБП и ОВ пациентов. Изменение дозового режима регорафениба не привело к значимому снижению частоты нежелательных явлений 3–4-й степени: в группе стандартного приема – 60%, в группе сниженной стартовой дозы – 54% ($p=0,473$, в сравнении с контрольной группой), в группе интермиттирующего назначения – 55% ($p=0,5673$, в сравнении с контрольной группой). Однако отмечалось численное снижение частоты развития слабости, ладонно-подошвенного синдрома и диареи. Кроме этого, не отмечено различий и в показателях ВБП (1,9 против 2 мес во 2 и 3-й группе, $p=0,3871$) и ОВ (7,4 против 8,6 и 7,1 мес, соответственно, в 1, 2 и 3-й группах, $p=0,7152$) между сравниваемыми группами [16].

Результаты метаанализа

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал наличие значимых различий – $p=0,79$ ($I^2=64\%$). При этом не отмечено влияния стартовой дозы регорафениба на показатели ОВ – ОР 0,97, 95% ДИ 0,78–1,21, $p=0,79$.

Обсуждение

По результатам метаанализа нами получено отсутствие влияния стартовой дозы регорафениба на ОВ при метастатическом раке толстой кишки. В то же время, учитывая включение ретроспективных работ, получена значимая гетерогенность по результатам исследований в метаанализе. Это обусловлено в большей степени результатами ретроспективного наблюдательного исследования REBECCA (рис. 2, 3), первые результаты которого были представлены еще в 2014 г., тогда как оставшиеся исследования – работы последних лет. Следует отметить, что в исследовании REBECCA значимый процент больных получал стартовую дозу 80 мг/сут без последующей эскалации, именно среди этих пациентов показатели выживаемости были наименьшими и значимо отличались от группы пациентов со стартовой дозой 120 мг и 160 мг – ОР 0,51 (95% ДИ 0,31–0,84, $p=0,001$) и ОР 0,48 (95% ДИ 0,32–0,74, $p=0,001$) соответственно [14]. К сожалению, прямого сравнения стартовой дозы регорафениба в 160 мг и 120 мг ни в постерном сообщении, ни в статье не представлено [9]. В исследование A. Aljubran и соавт., также

Рис. 2. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов в зависимости от стартовой дозы регорафениба (все исследования).

Fig. 2. Forest plot of the meta-analysis of studies comparing patients' OS depending on starting dose of regorafenib (all studies).

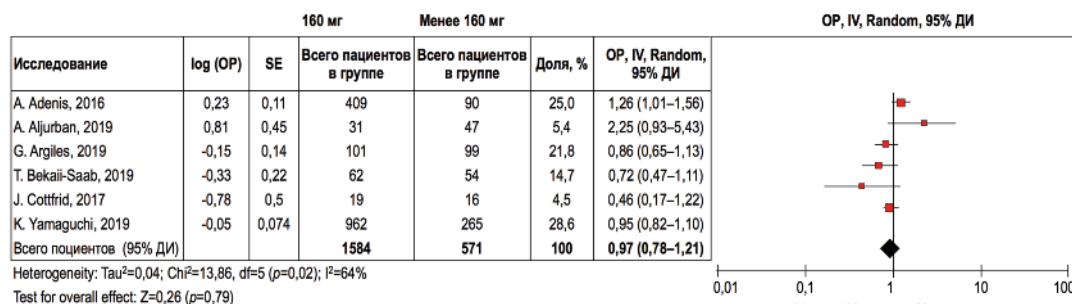
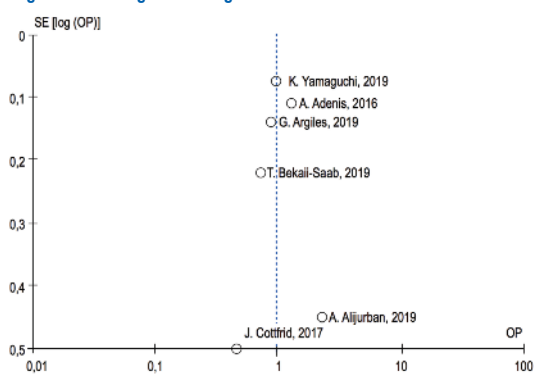


Рис. 3. Воронкообразный график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов в зависимости от стартовой дозы регорафениба.

Fig. 3. A funnel-shaped graph of a meta-analysis of studies comparing patients' OS depending on the starting dose of regorafenib.



как и в исследовании REBECCA, включались пациенты со статусом ECOG 0–2, что значимо влияло на результаты исследования. Таким образом, влияние функционального статуса в определении выживаемости на терапии регорафенибом в группе химиорефрактерных пациентов с метастатическим раком толстой кишки является ключевым моментом. При статусе ECOG>1 ОВ пациентов при приеме регорафениба очень низкая. И результаты исследования A. Aljurban и соавт. [7] подтверждаются данными исследования REBECCA, в котором 10,6% имели ECOG>1, и ОВ в данной группе пациентов значимо отличалась от таковой в группе больных с ECOG≤1 ($p<0,001$) [9]. Аналогичные данные получены и в работе A. Angeles и соавт. [17]. Тем не менее даже если взять все исследования, включая и негативные результаты, мы не видим ухудшения ОВ при снижении стартовой дозы регорафениба (OP 0,99); см. рис. 1.

Это не противоречит результатам I фазы исследования регорафениба, в которой фармакодинамические эффекты не возрастали при эскалации дозы свыше 120 мг, а объективные эффекты регистрировались и на дозах 60–80 мг/сут [12]. Интересно, что по результатам исследований I фазы с регорафенибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и гепатоцеллюлярной карциномой в качестве рекомендуемой была определена меньшая доза препарата – 100 мг/сут [18, 19].

Наряду с исследованием ReDOS проспективная оценка низкой стартовой дозы регорафениба (120 мг) при метастатическом раке толстой кишки проведена в нерандомизированном варианте T. Kudo и соавт. (REGOCC). Всего в исследование были включены 60 пациентов, которым начинали 1-й курс с дозы 120 мг/сут с возможностью эскалации дозы до 160 мг/сут со 2-го курса. Однако только у 2 пациентов доза препарата была увеличена до стандартной. При этом медиана ВВП составила 2,45 мес, а медиана ОВ – 6,93 мес [20].

Другой возможной опцией улучшения переносимости терапии регорафенибом может явиться изменение графика приема. Так, снижение не только стартовой дозы до 120–80

мг, но и изменение самого режима назначения регорафениба (2 нед приема с последующей 1 нед перерыва) у больных с ECOG 2, старше 75 лет или при наличии хотя бы одной сопутствующей патологии не сопровождалось снижением эффективности лечения [21]. В исследовании REARRANGE в группе интермиттирующего назначения регорафениба в дозе 160 мг не получено уменьшения частоты нежелательных явлений 3–4-й степени, но при этом не произошло и уменьшение показателей выживаемости [16].

И если в большинстве работ снижение дозы регорафениба приводило к уменьшению частоты нежелательных явлений, то в исследовании REARRANGE такого не произошло, вероятно, это связано с высокой частотой эскалации дозы регорафениба на 2-м курсе терапии в группах сниженной стартовой дозы (45%) и интермиттирующего лечения (64%) [16]. Таким образом, становится актуальным вопрос об отсутствии необходимости последующего увеличения дозы препарата.

Недостатком нашего исследования является в первую очередь включение в метаанализ результатов ретроспективных исследований, что определяет возможное влияние на показатели выживаемости различных факторов, не ассоциированных с лечением. Например, исходная редукция дозы препарата проводилась больным с низким соматическим статусом; оценка эффективности терапии выполнялась не каждые 8 нед, а реже, в более опытных центрах проводились профилактика и лечение токсичности во время терапии регорафенибом и т.п.

Также следует отметить наличие и другой опции терапии больных метастатическим раком толстой кишки в 3-й и последующих линиях лечения – препарат TAS-102 (трифлуридин/типирацил*). Препарат характеризуется другим спектром токсичности – преимущественно гематологическими побочными явлениями. В рандомизированном исследовании TAS-102 показывает аналогичные регорафенибу результаты по улучшению ОВ в сравнении с плацебо [22]. К настоящему времени нет проспективных исследований III фазы, напрямую сравнивающих две данные терапевтические опции. Оптимально, чтобы пациент получил оба препарата в течение своего заболевания с целью максимально-го увеличения продолжительности жизни, однако вопрос последовательности назначения препаратов пока не решен. Считается, что изменение функционального статуса в процессе терапии не позволит больным с ECOG 2 после TAS-102 выиграть от назначения регорафениба, что не скажешь об обратной последовательности [2, 23].

В заключение отметим, что проведенный нами анализ показал безопасность последовательной эскалации дозы регорафениба на 1-м курсе при удовлетворительной переносимости у пациентов с рефрактерным колоректальным раком, что может найти отражение в клинических рекомендациях и в инструкции к препарату.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Препарат в настоящее время в РФ не зарегистрирован.

Литература/References

1. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (6): 619–29.
2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
3. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *Oncologist* 2019; 24 (2): 185–92.
4. Schulz H, Janssen J, Strauss UP et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl. 4): 748.
5. Kopeckova K, Chloupkova R, Melichar B et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry-based analysis. *ESMO* 2018. Abstract 468P.
6. Del Prete S, Cennamo G, Leo L et al. Adherence and safety of regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer: observational real-life study. *Future Oncol* 2017; 13 (5): 415–23.
7. Aljubran A, Elsbenaui MA, Kandil M et al. Efficacy of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-institutional Retrospective Study. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2019; 13: 1–6.
8. Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T et al. Large-Scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. *Oncologist* 2019. pii: theoncologist.2018-0377. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0377.
9. Tougeron D, de la Fouchardière C, Etienne PL et al. REBECCA: A large cohort study of Regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 4): iv167–iv209.
10. Wilhelm SM, Carter C, Tang I et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099–109.
11. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280–9.
12. Mross K, Frost A, Steinbild S et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (9): 2658–67.
13. Goffrit J, Vickers M, Sud S et al. Real-life treatment of metastatic colorectal cancer with regorafenib: a single-centre review. *Curr Oncol* 2017; 24 (4): 234–9.
14. Adenis A, de la Fouchardière C, Paule B et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer* 2016; 16: 412.
15. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Abn DH et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019.
16. Argiles G, Mulet Margalef N, Valladares-Ayerbes M et al. Results of RE-ARRANGE trial: A randomized phase 2 study comparing different dosing approaches for regorafenib (REG) during the first cycle of treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2019; 30 (Issue Suppl. 4): mdz154.025.
17. Angeles A, Hung W, Cheung WY. Eligibility of real-world patients with chemo-refractory, K-RAS wild-type, metastatic colorectal cancer for palliative intent regorafenib monotherapy. *Med Oncol* 2018; 35: 114.
18. Kies M, Blumenschein G, Christensen O et al. Phase I study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic and angiogenic kinases, administered continuously in patients with advanced refractory non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: abstr. #7585.
19. Finn RS, Blumenschein G, Tölcher A et al. Continuous-dose regorafenib (REG) in hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and pharmacokinetic (PK) study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl. 4): abstract 300.
20. Kudo T, Kato Ti, Kagawa Y et al. Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl. 4S): abstr 821.
21. Petrioli R, Chirra M, Messuti L et al. Efficacy and safety of regorafenib with 2/1 schedule for patients ≥75 years with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of 2 lines of chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: 307–12.
22. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (20): 1909–19.
23. Taieb J, Falcone A, Lonardi S et al. Safety and Efficacy of Trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI) in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients According to Previous Treatment With Regorafenib in the International Phase 3b PRECONNECT Study. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 8): viii150–viii204.

Информация об авторах / Information about the authors

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: fedyaninmu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Полянская Елизавета Максимовна – аспирант отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lazimira@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-1169>

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: atryakin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Покатаев Илья Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: pokia@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: stjulandin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: fedyaninmu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Elizaveta M. Polyanskaya – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lazimira@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-1169>

Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: atryakin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Ilya A. Pokataev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: pokia@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Sergei A. Tjulandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: stjulandin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

<https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190659>

Лекция

Осимертиниб в 1-й линии терапии EGFR-позитивного немелкоклеточного рака легкого

Е.В. Реутова^{✉1}, К.П. Лактионов¹, Д.И. Юдин¹, Л.А. Нелюбина¹, Г.К. Горохова², А.В. Егорова²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉evreutova@rambler.ru

Аннотация

За последнее столетие рак легкого стал одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Прогноз у пациентов с метастатическим и местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) был крайне пессимистичным. Общая выживаемость на фоне стандартной платиносодержащей комбинированной химиотерапии не превышала 10 мес. Подход к выбору лечебной тактики, а именно конкретного химиотерапевтического режима, был эмпирическим. Коренным образом ситуация изменилась с изучением молекулярно-генетических нарушений, которые способствуют развитию опухоли, и появлением таргетной терапии. До настоящего времени основным подходом в лечении больных НМРЛ с активирующими мутациями было последовательное применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) I поколения, далее в случае прогрессирования – назначение препаратов последующих поколений либо химиотерапия. Однако в последнее время эта тенденция меняется, таргетные препараты новых поколений имеют достоверное преимущество по времени до прогрессирования, лучшему интракраниальному контролю, более благоприятному профилю безопасности, что закрепляет за ними место в 1-й линии терапии. Последние данные подтверждают и улучшение общей выживаемости. В данной статье рассматривается ситуация на примере лечения больных НМРЛ с наличием мутации в гене EGFR.

Ключевые слова: ингибиторы тирозинкиназы EGFR, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, осимертиниб.**Для цитирования:** Реутова Е.В., Лактионов К.П., Юдин Д.И. и др. Осимертиниб в 1-й линии терапии EGFR-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 17–20. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190659

Lecture

Osimertinib for the first-line treatment of EGFR-positive non-small cell lung cancer

Elena V. Reutova^{✉1}, Konstantin P. Laktionov¹, Denis I. Iudin¹, Lidia A. Neliubina¹, Galina K. Gorokhova², Angelina V. Egorova²¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉evreutova@rambler.ru

Abstract

In the past century, lung cancer has become one of the most prevalent malignant neoplasms. The prognosis for patients with metastatic and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) was extremely pessimistic. The overall survival on standard platinum-based chemotherapy did not exceed 10 months. The treatment tactics choice, namely choice of specific chemotherapeutic regimen, was empirical. The situation has changed dramatically with the study of molecular-genetic disorders that contribute to a tumor development and targeted therapy availability. Until recently, the main approach to the treatment of patients with NSCLC with activating mutations was the use of first-generation tyrosine kinase inhibitors (TKI), then, in the case of disease progression, the administration of next generations drugs or chemotherapy. However, this trend has been changing lately, new generation of targeted drugs have a significant advantage in time till progression, better intracranial control, a more favorable safety profile, that establish them as first-line treatment. Recent data confirms also an improvement of overall survival. This article discusses the situation in EGFR-positive NSCLC.

Key words: EGFR tyrosine kinase inhibitors, lung cancer, non-small cell lung cancer, osimertinib.**For citation:** Reutova E.V., Laktionov K.P., Iudin D.I. et al. Osimertinib for the first-line treatment of EGFR-positive non-small cell lung cancer. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 17–20. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190659

В европейской популяции частота активирующих мутаций в гене EGFR у больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляет от 11 до 16% [1–3]. В подавляющем большинстве случаев (около 90%) они представлены двумя вариантами – делецией в 19-м экзоне и точечной мутацией L858R в 21-м экзоне [4]. В российской популяции частота мутаций в гене EGFR для аденокарцином составляет 20% [5].

В течение последнего 10-летия ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) EGFR I поколения гефитиниб и эрлотиниб, а также

II поколения – афатиниб, были стандартом 1-й линии таргетной терапии EGFR-позитивных больных НМРЛ [6]. Медиана времени до прогрессирования при применении данных препаратов в 1-й линии терапии в целом схожая и составляет от 9,2 до 13,1 мес, что достоверно лучше, чем при применении химиотерапии (4,6–6,9 мес). Однако при этом в рандомизированных исследованиях общая выживаемость (ОВ) достоверно не отличалась между группами, получавшими таргетную и химиотерапию (медианы ОВ – 19,3–34,8 мес). Во многом это объясняется кроссовером: пациенты могли перейти

на таргетную терапию после прогрессирования на фоне проведения химиотерапии – и их доля была весьма значительной (54–95%) [7–15]. Только при подгрупповом анализе объединенных данных исследований LUX-Lung 3 и 6 выявлено статистически значимое улучшение ОВ (+12 мес) на фоне таргетной терапии афатинибом по сравнению с химиотерапией в когорте больных с делецией в 19-м экзоне [15].

По мере накопления опыта применения ИТК EGFR в рутинной практике появилась необходимость в прямых сравнительных исследованиях между препаратами данного класса. Так, предпринята попытка сравнения ИТК EGFR I поколения между собой в исследовании WJOG 5108L. В нем изучалось применение гефитиниба и эрлотиниба у предлеченных пациентов с распространенным НМРЛ и не было продемонстрировано различий в эффективности этих препаратов – ни по выживаемости без прогрессирования (ВБП), ни по ОВ. Медианы ВБП и ОВ для гефитиниба и эрлотиниба составили 6,5 и 7,5 мес (относительный риск – ОР 1,125; 95% доверительный интервал – ДИ 0,940–1,347; $p=0,257$) и 22,8 и 24,5 мес (ОР 1,038; 95% ДИ 0,833–1,294; $p=0,768$) соответственно [16]. В исследовании Lux-Lung 7 проводилось сравнение ИТК EGFR II поколения афатиниба и препарата I поколения гефитиниба уже в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR и также не было получено различий между афатинибом и гефитинибом по ОВ (ОР=0,86; 95% ДИ 0,66–1,12) [17].

В настоящее время широко изучаются различные комбинации ИТК EGFR с другими агентами. Это не новая стратегия, однако лучшее понимание механизмов действия таргетных препаратов позволяет правильно планировать клинические исследования [18].

Так, обнадеживающие результаты исследования II фазы [19] дали основание для дальнейшего изучения режима – эрлотиниб и бевацизумаб в рандомизированном исследовании (NEJ026). Промежуточный анализ показал убедительное преимущество комбинации – медиана ВБП составила 16,9 мес в сравнении с 13,3 мес (ОР 0,605; $p=0,016$) в группе, получавшей только эрлотиниб. Результаты по ОВ на данный момент не представлены [20].

Как и предполагалось, комбинированный режим оказался токсичнее, нежелательные явления 3-й степени и более, а также серьезные нежелательные явления регистрировались вдвое чаще (88% против 46% и 8% против 4% соответственно) [20].

Год назад арсенал наших возможностей в 1-й линии терапии EGFR-позитивного НМРЛ пополнился препаратом осимертиниба – необратимым ИТК EGFR III поколения, активным в отношении как активирующих мутаций (делеция в 19-м экзоне и точечная замена L858R в 21-м экзоне), так и основной мутации резистентности к ИТК I–II поколения мутации T790M [21, 22].

Помимо более широкого противоопухолевого спектра у препарата есть еще одна важная особенность, отличающая его от предшественников, она выявлена в доклинических исследованиях – пенетрировать в центральную нервную систему и накапливаться там в достаточно высокой концентрации [23].

Первым показанием к применению осимертиниба было назначение его после прогрессирования на таргетной терапии ИТК I–II поколения, обусловленного появлением мутации резистентности T790M [22].

В апреле 2018 г., основываясь на результатах исследования FLAURA, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило осимертиниб в качестве 1-й линии терапии больных EGFR-позитивным НМРЛ. В исследование были включены 556 не леченных ранее больных EGFR-позитивным местно-распространенным или метастатическим НМРЛ (включались пациенты с делецией в 19-м экзоне или мутацией L858R). Они рандомизированы в 2 группы: 1-я – получавшая осимертиниб ($n=279$), и 2-я – ИТК EGFR I поколения эрлотиниб или гефитиниб ($n=277$). Разрешалось включать пациентов с бессимптомными, не требующими стероидной терапии метастазами в головной мозг. Режим приема препаратов был стандартный: осимертиниб – 80 мг/сут, эрлотиниб – 150 мг/сут и гефитиниб –

250 мг/сут. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или отзыва согласия. После объективного (рентгенологического) прогрессирования было разрешено продолжить таргетную терапию, если сохранялась клиническая польза (на усмотрение врача-исследователя). Также допускался переход на терапию осимертинибом тем пациентам из группы сравнения, у которых прогрессирование обусловлено вторичной мутацией резистентности T790M (кроссовер). Основная цель заключалась в оценке времени до прогрессирования (в соответствии с критериями RECIST). Медиана времени до прогрессирования в группе осимертиниба составила 18,9 мес (95% ДИ 15,2–21,4) по сравнению с 10,2 мес (95% ДИ 9,6–11,1) в группе гефитиниба/эрлотиниба. При этом достигнуто снижение ОР прогрессирования на 54%. Преимущество осимертиниба было очевидным во всех подгруппах, независимо от пола, этнической принадлежности, функционального статуса, типа генетического нарушения, наличия или отсутствия метастатического поражения головного мозга. Частота объективного ответа и контроля над заболеванием существенно не отличалась и была ожидаемо высокой в обеих группах – 80 и 76%, 97 и 92% соответственно. Длительность ответа на лечение была вдвое выше в группе осимертиниба – 17,2 мес по сравнению с 8,5 мес в группе сравнения. Время до реализации противоопухолевого ответа было одинаковым – 6,1 нед [24].

Время до начала следующей линии терапии после прогрессирования на фоне терапии осимертинибом составило 23,5 мес по сравнению с 13,8 мес в группе ИТК EGFR I поколения. Большинство пациентов (68%) в качестве 2-й линии после осимертиниба получили химиотерапию, наиболее частым вариантом (у 47% больных) последующей терапии после ИТК I поколения был осимертиниб [25].

Переносимость осимертиниба оказалась лучше, несмотря на более длительную экспозицию. Частота нежелательных явлений 3-й степени и более составила 34% по сравнению с 45% в группе контроля, прекращение лечения из-за нежелательных явлений потребовалось 13% больных, получавших осимертиниб, и 18% – гефитиниб/эрлотиниб. Основные побочные эффекты – диарея и кожная сыпь [23]. Меньшая токсичность ИТК III поколения объясняется его низкой активностью в отношении EGFR дикого типа [22].

Но наиболее важный результат этого исследования – статистически и клинически значимое преимущество осимертиниба по ОВ (вторичной конечной точке) по сравнению с ИТК EGFR I поколения [25].

Медиана ОВ в группе осимертиниба составила 38,6 мес (95% ДИ 34,5–41,8) по сравнению с 31,8 мес (95% ДИ 26,6–36,0) и на 6,8 мес превысила таковую в группе ИТК I поколения, несмотря на высокий процент кроссовера (ОР 0,799; 95,05% ДИ 0,641–0,997; $p=0,0462$). Преимущество по ОВ при применении осимертиниба отмечено во всех ключевых подгруппах, хотя наблюдается разброс значений по степени преимущества в различных подгруппах пациентов. Трехлетняя выживаемость составила 54% в группе больных, получавших осимертиниб, и 44% – в группе сравнения. Через 36 мес после начала исследования 28% больных все еще продолжают получать терапию 1-й линии в группе осимертиниба и только 9% больных – в группе гефитиниба/эрлотиниба [25].

Заключение

Таким образом, осимертиниб – эффективная опция 1-й линии таргетной терапии EGFR-позитивных пациентов. Высокая противоопухолевая активность препарата сочетается с хорошей переносимостью. Для больных с метастатическим поражением центральной нервной системы применение осимертиниба – реальная возможность взять болезнь под длительный контроль, отсрочить проведение лучевой терапии. На сегодняшний день мнения исследователей и клиницистов разделились: есть сторонники предпочтительного назначения препарата в 1-й линии терапии, и после оглашения результатов о достоверном значимом улучшении ОВ в исследовании FLAURA их число увеличилось, однако есть и вторая точка зрения – последовательное приме-

нение ИТК разных поколений. Однако не следует забывать, что около 30% пациентов в обеих группах в исследовании FLAURA вообще не получили 2-ю линию лечения из-за быстрого прогрессирования опухолевого процесса. Не всегда возможно выявить вторичную мутацию T790M из-за сложности получения опухолевого материала для тестирования, в то время как метод определения T790M в плазме обладает недостаточной чувствительностью (всего 60–70%) при высокой специфичности, кроме того, резистентность может быть обусловлена другим механизмом. В случае выбора стратегии последовательного назначения ИТК EGFR I–II и затем III поколений примерно 2/3 больных не смогут получить такую последовательность препаратов [25].

Предлагаемые комбинированные режимы ИТК I поколения с ингибиторами ангиогенеза сопряжены с высоким риском осложнений и не могут быть применены у всех пациентов с выявленной активирующей мутацией в гене EGFR, поскольку имеют ряд ограничений [20, 21].

Необходимы более персонализированный подход к выбору лечебной тактики, выделение групп пациентов высокого и низкого риска, обязательно принимая во внимание наличие метастазов в головной мозг.

Задача текущих и будущих исследований состоит в поиске путей повышения эффективности осимертиниба за счет комбинаций с другими таргетными препаратами или химиотерапией, определении оптимальной лечебной тактики при прогрессировании на фоне терапии осимертинибом в зависимости от механизмов резистентности [26].

Основная наша цель – подобрать оптимальный для конкретного пациента вариант лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Sharma SV et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Rev Cancer* 2007; 7: 169–81.
2. Lynch TJ et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *NEJM* 2004; 350: 2129–39.
3. Pao W et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.
4. Cheng et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Modern Pathology* 2012; 25: 347–69.
5. Tjulandin S et al. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung CMRO 2015; 31 (6): 1117–27.
6. Novello S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v1–v27.
7. Mitsudomi T et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–8.
8. Yoshioka H et al. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring mutations of the epidermal growth. *J Clin Oncol* 2014; 32: 8117.
9. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
10. Fukuoka M et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866–74.
11. Zhou C et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–42.
12. Zhou C et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015; 26: 1877–83.
13. Sequist LV et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327–34.
14. Wu Y-L et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–22.
15. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUXLung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8
16. Urata et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 2016; 34 (27): 3248–57.
17. Paz-Ares L et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (2): 270–7.
18. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 990–8.
19. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, Phase II study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1236–44.
20. Saito H, Fukubara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, Phase III trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 625–35.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения осимертиниба от 11.05.2018. Регистративное удостоверение ЛП-004492 от 18.10.2017. [Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia osimertiniba ot 11.05.2018. Registratsionnoe udostoverenie LP-004492 ot 18.10.2017 (in Russian).]
22. Janne PA et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689–99.
23. Colclough N et al. Preclinical comparison of the blood brain barrier (BBB) permeability of osimertinib (AZD9291) with other irreversible next generation EGFR TKIs. *EJC* December 2016; 69 (Suppl. 1): S28.
24. Soria JC, Obe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378 (2): 113–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
25. Ramalingam et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934.
26. Портал Национального института рака США clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=osimertinib&cntry=&state=&city=&dist= [Portal Natsional'nogo instituta raka SShA clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=osimertinib&cntry=&state=&city=&dist= (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Реутова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: evreutova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>

Лактионов Константин Павлович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Юдин Денис Иванович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>

Нелюбина Лидия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Горохова Галина Константиновна – студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, доц., проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Elena V. Reutova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: evreutova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>

Konstantin P. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Denis I. Iudin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>

Lidiia A. Neliubina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Galina K. Gorokhova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University

Angelina V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

Клинический случай

Дурвалумаб в терапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого после химиолучевого лечения в реальной практике

Д.Д. Сакаева^{✉1}, В.В. Ручкин², О.В. Гончарова², Р.Р. Аббасова², Ф.Ф. Муфазалов²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

✉d_sakaeva@mail.ru

Аннотация

В 2017 г. были впервые опубликованы результаты по выживаемости без прогрессирования в исследовании PACIFIC, продемонстрировавшие возможности иммунотерапии у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получивших химиолучевую терапию (ХЛТ). Год спустя были получены данные по улучшению и общей выживаемости в вышеуказанном исследовании, таким образом, впервые за последнее десятилетие были открыты возможности для улучшения результатов лечения и прогноза у данной категории пациентов, поскольку ранее ни одно из исследований, в которых изучались возможности повышения эффективности стандартной ХЛТ (ни добавление индукционной, ни консолидирующей терапии, ни применение таргетной терапии, ни увеличение дозы лучевой терапии) не увенчались успехом. В июле 2019 г. препарат дурвалумаб был зарегистрирован в России, и пока опыт его использования в реальной клинической практике в нашей стране только предстоит накопить. В данной публикации мы представляем один из первых примеров успешного применения дурвалумаба после стандартной ХЛТ в Республике Башкортостан. Пациенту со стадией IIIB НМРЛ была назначена терапия дурвалумабом после завершения стандартного курса ХЛТ. Через 4 мес от начала терапии был зарегистрирован полный ответ по данным компьютерной томографии, который сохраняется в настоящее время, спустя 9 мес.

Ключевые слова: местно-распространенный немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия, дурвалумаб, иммунотерапия.

Для цитирования: Сакаева Д.Д., Ручкин В.В., Гончарова О.В. и др. Дурвалумаб в терапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого после химиолучевого лечения в реальной практике. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 21–25. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190679

Clinical Case

Durvalumab in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in a real practice

Dina D. Sakaeva^{✉1}, Valerii V. Ruchkin², Olga V. Goncharova², Raliia R. Abbasova², Fagim F. Mufazalov²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia

✉d_sakaeva@mail.ru

Abstract

In 2017 the first published PFS results of PACIFIC study demonstrated new opportunities of immunotherapy in locally-advanced unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC) after chemoradiation (CRT). The positive overall survival results in this trial were received next year. This trial has become the first positive study in the more than 10 years after failure of all trials which investigated different approaches for improvement efficacy of standard CRT (induction therapy, consolidation therapy, target therapy, increased RT dose). The PACIFIC trial has opened new opportunities to improve outcomes in this patient's population. Durvalumab was registered in Russia in July 2019, however clinical experience of durvalumab administration is still limited and we need to build expertise in this field. In this article we present the first example of durvalumab therapy in post CRT period in Bashkortostan real clinical practices. Patient with IIIB st NSCLC started durvalumab therapy after standard CRT. The complete response was registered after 4 months of therapy and currently after 9 months of therapy it is still remain.

Key words: locally advanced, non-small-cell lung cancer, chemoradiation, durvalumab, immunotherapy.

For citation: Sakaeva D.D., Ruchkin V.V., Goncharova O.V. et al. Durvalumab in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in a real practice. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 21–25. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190679

Описание клинического случая

Пациент Д., 70 лет, курит по 1 пачке сигарет в течение более 40 лет, страдает хронической обструктивной болезнью легких II стадии, в июне 2018 г. усилились кашель,

одышка при нагрузке, появились следы крови в мокроте. На рентгенограмме, проведенной по месту жительства, выявлено объемное образование в верхней доле правого легкого, пациент направлен в онкологический диспансер г. Уфа.

Рис. 1. КТ ОГК до начала терапии.
Fig. 1. CT of the chest before therapy.

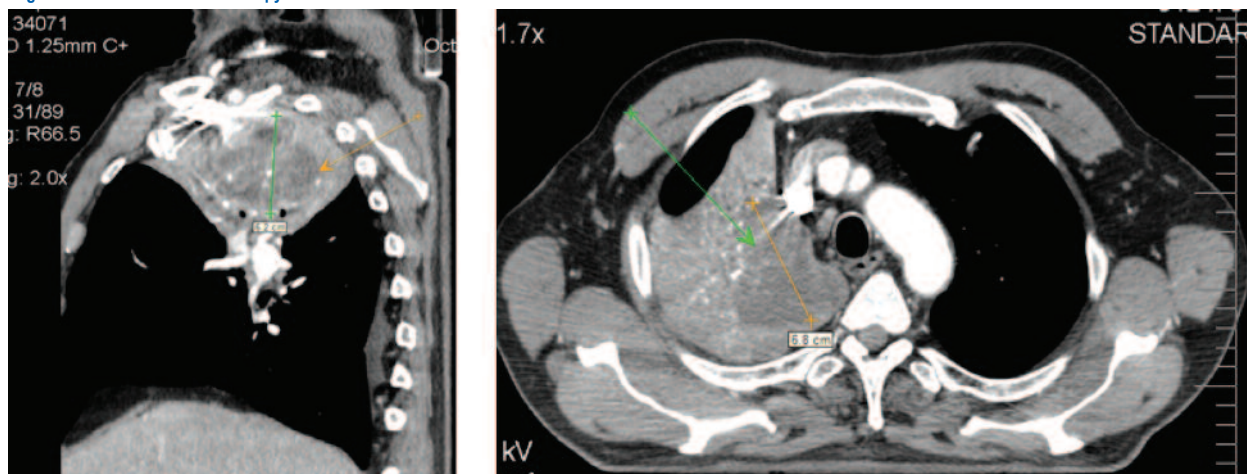
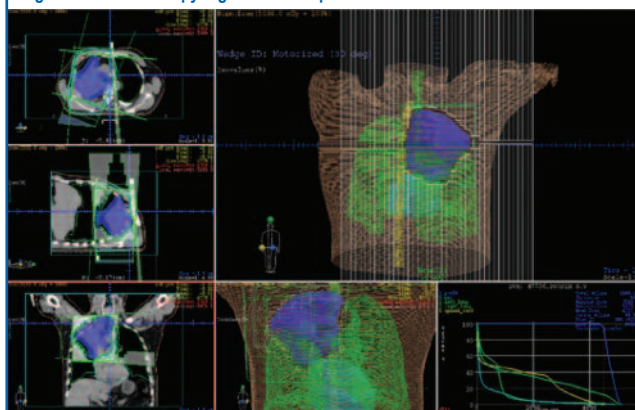


Рис. 2. План лучевой терапии пациента.
Fig. 2. Radiation therapy regimen for the patient.



Проведенное обследование включало:

Фибробронхоскопия от 24.09.2018. Устье верхнедолевого бронха справа обтурировано экзофитной некротизированной опухолью, пролабирующей в просвет главного бронха. Проведенное морфологическое исследование выявило плоскоклеточный низкодифференцированный рак с распадом.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) от 28.09.2018. В S1 правого легкого образование пониженной плотности с бугристыми контурами 75×49×70 мм с неравномерным отсроченным накоплением контраста, с признаками инвазии медиастинальной плевры. Справа верхнедолевой бронх obturiroван, верхняя доля в ателектазе. Лимфоузлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной групп до 11 мм, множественные, неоднородной структуры с неровными контурами. Правосторонний гидроторакс (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография головного мозга (22.08.2018). Метастатических очагов не выявлено.

Сцинтиграфия скелета (27.08.2018). Метастатических очагов не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и лимфоузлов шеи (22.08.2018). Метастатических очагов не выявлено.

Пациенту выставлен диагноз: рак правого легкого, стадия
IIIB, гр. 3, T3N2M0.

В соответствии с клиническими рекомендациями запланирован радикальный курс одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) 3Д, до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр с использованием паклитаксела в дозировке 50 мг/м² + карбоплатина AUC2 еженедельно №6. Проведена стандартная укладка пациента с фиксирующим устройством брестборд для проведения конформной лучевой терапии. Физиками подготовлено дозиметрическое планирование. Критические структуры оценены в соответствии с Quantec (рис. 2).

В процессе лучевой терапии, после проведения 40 Гр, по данным порталных снимков отмечена положительная динамика. Проведено контрольное исследование КТ ОГК, где выявлено уменьшение размеров опухоли и ее смещение за счет расправления верхней доли правого легкого (рис. 3). Проведено перепланирование и затем завершение запланированного стандартного курса 60 Гр.

30 ноября 2018 г. пациент закончил запланированный курс ХЛТ с частичным ответом. После завершения ХЛТ он был включен в программу раннего доступа к препарату дурвалумаб и после оформления всех необходимых документов и разрешений с февраля 2019 г. начал получать терапию данным препаратом в дозе 10 мг/кг (960 мг суммарно) 1 раз в 2 нед. На фоне терапии дурвалумабом продолжал нарастать ответ опухоли. Из нежелательных явлений пациент отмечает только незначительную слабость. Лабораторные и инструментальные методы диагностики не выявили отклонений от нормальных значений.

При проведении контрольного обследования через 4 мес терапии по данным КТ ОГК (21.05.2019) ранее выявленное объемное образование не визуализируется. Лимфоузлы не увеличены, правильной формы и структуры. Спустя 8 мес терапии сохраняется полный ответ (рис. 4).

В настоящее время пациент продолжает терапию препаратом дурвалумаб.

Обсуждение

ХЛТ при местно-распространенном нерезектабельном НМРЛ является стандартом лечения согласно клиническим рекомендациям [1–3]. При этом в течение более чем 10 последних лет предпринимались неоднократные попытки увеличить эффективность данного метода как за счет использования различных схем химиотерапии или увеличения СОД до 74 Гр, так и за счет добавления различных вариантов индукционной или консолидирующей химиотерапии. Ни один из вышеперечисленных подходов не был успешным [4–10]. Все изменилось с появлением в арсенале онкологов нового класса препаратов – блокаторов иммунных контрольных точек, которые изначально изучались и подтвердили свою эффективность при поздних стадиях НМРЛ (в 1 и 2-й линиях терапии), но затем пришло понимание возможного синергизма ХЛТ и иммунотерапии у пациентов с более ранними стадиями заболевания. Первым и пока единственным крупным исследованием, продемонстрировавшим положительные результаты у данной категории пациентов, стало исследование PACIFIC [11]. Это международное исследование оценки применения MEDI4736 (дурвалумаба) после одновременной ХЛТ у больных нерезектабельным НМРЛ III стадии (при отсутствии прогрессирования заболевания после по крайней мере 2 циклов ХЛТ на основе препаратов платины) по сравнению с плацебо. Пациенты рандомизировались в соотношении 2:1 в группу дурвалумаба (в дозе 10 мг/кг внутривенно) или плацебо, по-

Рис. 3. Оценка эффекта ХЛТ после проведения 40 Гр.
Fig. 3. Evaluation of the effect of CRT after carrying of 40 Gy.

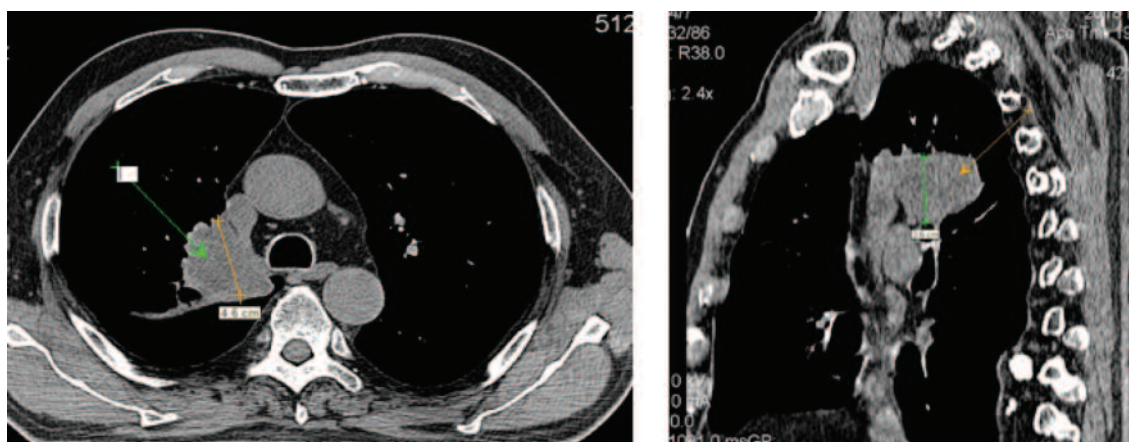


Рис. 4. КТ-контроль на фоне 8 мес терапии дурвалумабом.
Fig. 4. CT control against the backdrop of 8-month therapy with durvalumab.



лучали лечение 1 раз в 2 нед на протяжении 12 мес. Исследуемый препарат вводился в интервале 1–42 дня после проведения ХЛТ. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) после рандомизации составила 17,2 мес (95% доверительный интервал – ДИ 13,1–23,9) в группе дурвалумаба по сравнению с 5,6 мес (95% ДИ 4,6–7,7) в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти с учетом стратификации составило 0,51; 95% ДИ 0,46–0,53; $p < 0,001$); 12-месячная ВБП составила 55,7 и 34,4% соответственно, а 18-месячная ВБП – 49,5 и 26,7% соответственно. Вторая основная конечная точка (общая выживаемость – ОВ) также была достигнута [11]. Двухлетний порог пережили 66,3% пациентов в группе дурвалумаба в сравнении с 55,6% в группе плацебо. Трехлетняя выживаемость составила 57% в группе дурвалумаба и 43,5% в группе плацебо (стратифицированный относительный риск – ОР смерти 0,69; 95% ДИ 0,55–0,86), таким образом, спустя 3 года наблюдения медиана ОВ в исследуемой группе все еще не достигнута [12]. При этом статистически значимое преимущество по ОВ в пользу дурвалумаба наблюдалось вне зависимости от того, был ли достигнут объективный ответ на предшествующую ХЛТ или стабилизация заболевания. Наибольшее преимущество по выживаемости было продемонстрировано у пациентов, которым терапия дурвалумабом была начата в ранние сроки после окончания ХЛТ (в течение 14 дней), в данной подгруппе пациентов наблюдалось снижение ОР смерти на 67% (ОР 0,43, 95% ДИ 0,28–0,66).

В июле 2019 г. препарат дурвалумаб был зарегистрирован в России по показанию: нерезектабельный местно-распространенный НМРЛ у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирования заболевания после ХЛТ на основе препаратов платины [13], что дает возможность также улучшить результаты стандартной ХЛТ и у российских пациентов.

Но для того чтобы получить максимальные преимущества от такого комбинированного подхода, включающего сочетание ХЛТ и иммунотерапии в единый лечебный комплекс,

на наш взгляд, необходимо изменение существующей клинической практики.

Во-первых, само по себе применение ХЛТ при НМРЛ как в одновременном, так и в последовательном варианте в настоящее время не распространено в России в той мере, в какой могло бы быть. Так, в нашем клиническом случае пациент получил стандартную ХЛТ, но в целом по России частота применения ХЛТ как одного из основных радикальных методов лечения НМРЛ невелика, так, в 2017 г. согласно статистическим данным частота радикальной ХЛТ составила лишь 2,9% [14].

Во-вторых, согласно исследованию PACIFIC максимальный выигрыш от назначения дурвалумаба получили пациенты, которым терапия данным препаратом была начата в ранние сроки после окончания ХЛТ. В нашем клиническом случае частичный эффект был зарегистрирован при проведении промежуточного КТ-исследования, необходимого для перепланирования терапии, и хотя лечение было начато спустя 2 мес от последней дозы ЛТ (это время потребовалось на получение разрешительных документов и ввоз препарата), у пациента был зафиксирован полный ответ на терапию дурвалумабом. Однако согласно существующей клинической практике оценка эффекта от проведенной ХЛТ проводится через 1–2 мес после окончания ХЛТ, но в настоящее время становится понятно, что для того чтобы пациент мог получить иммунотерапию дурвалумабом в максимально ранние сроки после окончания ХЛТ, необходимо проведение раннего КТ-контроля (оптимально – сразу по завершении ХЛТ).

Выводы

Возможность применения иммунотерапии не только при метастатических формах НМРЛ, но и при местно-распространенном процессе в едином комплексе с ХЛТ открывает перед онкологами возможности улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М.Моисеев. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2017. [Malignant tumors. Cancer Medicines Practical Guidelines (RUSSCO). Pod red. V.M.Moiseenko. M.: Obschcherossiiskaia obschchestvennaia organizatsiia "Rossiiskoe obschestvo klinicheskoi onkologii", 2017 (in Russian).]
2. Клинические рекомендации ESMO. Портал Европейского общества медицинской онкологии. URL: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines> [Klinicheskie rekomendatsii ESMO. Portal Europeiskogo obschestva meditsinskoi onkologii. URL: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines> (in Russian).]
3. Клинические рекомендации. Рак легкого. Профессиональные ассоциации: Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. URL: <http://crrosmindzav.ru/#!/schema/900> [Klinicheskie rekomendatsii. Rak legkogo. Professional'nye assotsiatsii: Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obschestvo klinicheskoi onkologii. URL: <http://crrosmindzav.ru/#!/schema/900> (in Russian).]
4. Senan S et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 953–62.
5. Vokes EE et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698–704.
6. Lilienbaum R et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor risk stage III non-small cell lung cancer: Results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG). *J Thorac Oncol* 2015; 10: 143–7.
7. Abn JS et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSGLU05-04. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2660–6.
8. Hanna N et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5755–60.
9. Kelly K et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2450–6.
10. Bradley JD et al. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187–99.
11. Antonia SJ et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379: 2342–50.
12. Jbanelle E. Gray, presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Annual Meeting: Chicago, IL, USA; May 31 – June 4, 2019, poster 8526.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб). ЛП-005664-180719 от 18.07.2019. [Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Imfinzi® (durvalumab). LP-005664-180719 ot 18.07.2019 (in Russian).]
14. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. АД.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2018 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, ФГБОУ ВО БГМУ.

E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Ручкин Валерий Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РК ОД

Гончарова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием радиологии №1 ГАУЗ РК ОД

Аббасова Рафия Рафиковна – канд. мед. наук, зав. отд-нием радиологии №2 ГАУЗ РК ОД

Муфазалов Фогим Фанисович – д-р мед. наук, зав. отд. радиационной онкологии ГАУЗ РК ОД

Dina D. Sakaeva – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University.

E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Valerii V. Ruchkin – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center

Olga V. Goncharova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center

Rafiiia R. Abbasova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center

Fagim F. Mufazalov – D. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

Обзор

Комплексная лучевая диагностика раннего рака молочной железы (обзор литературы)

Г.С. Алиева^{✉1}, Г.П. Корженкова¹, И.В. Колядина^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,

Москва, Россия

[✉]gunel.s.alieva@gmail.com

Аннотация

Клинико-рентгенологическая диагностика раннего рака молочной железы – РМЖ (неинвазивных форм и инвазивных раков малых размеров) сложна ввиду отсутствия какой-либо характерной клинической симптоматики и скудности патогномичных рентгенологических признаков злокачественного процесса. Скрининг РМЖ показал себя как один из самых успешных проектов по ранней диагностике злокачественных новообразований, однако вероятность получения ложноотрицательных результатов скрининговой маммографии достигает 12%, что, с одной стороны, обусловлено интервальными раками, а с другой – дефектами первичного обследования. Среди факторов, ассоциирующихся с вероятностью неэффективного обследования при подозрении на РМЖ, большинство авторов выделяют высокую плотность молочной железы, предшествующую биопсию молочной железы по поводу доброкачественного процесса, молодой возраст, а также применение заместительной гормонотерапии. К основным методам инструментальной диагностики РМЖ относят маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Маммография является «золотым стандартом» как для проведения скрининга, так и для уточняющей диагностики, но характеризуется высокой долей как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, что может быть частично решено применением цифровой маммографии с томосинтезом (выполнением серии маммографических снимков подвижным аппаратом под разными углами и преобразованием данных в трехмерное изображение). Маммография с контрастным усилением позволяет оценить ангиогенез в зоне предполагаемого опухолевого очага, но характеризуется высокой лучевой нагрузкой. Ультразвуковое исследование молочных желез характеризуется низкой специфичностью метода и большой зависимостью результата интерпретации данных от квалификации врача. МРТ молочных желез с целью скрининга характеризуется высокой чувствительностью, но и высокой стоимостью и достаточно высокой долей ложноположительных результатов. Роль ПЭТ/компьютерной томографии в диагностике раннего РМЖ остается неясной, а информативность исследований у пациенток с непальпируемыми новообразованиями – крайне низкой. Рентгенологическая картина раннего РМЖ является широко вариативной; к характерным признакам относят наличие кластеров кальцификатов, узлов с заостренными краями, многоузловых плотных образований. Однако у значительной доли пациенток единственное проявление раннего РМЖ – наличие микрокальцинатов. Тщательный анализ локализации микрокальцинатов, их формы и основных характеристик позволяет правильно трактовать рентгенологический диагноз и выбрать оптимальный лечебно-диагностический алгоритм.

Ключевые слова: скрининг рака молочной железы, микрокальцинаты, рентгенологические признаки раннего рака молочной железы, маммография, ультразвуковое исследование молочных желез, магнитно-резонансная томография молочных желез, позитронно-эмиссионная томография в диагностике рака молочной железы.

Для цитирования: Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Комплексная лучевая диагностика раннего рака молочной железы (обзор литературы). Современная Онкология. 2019; 21 (3): 26–32. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190469

Review

Complex radiologic imaging of early breast cancer (literature review)

Giunel S. Aliyeva^{✉1}, Galina P. Korzhenkova¹, Irina V. Kolyadina^{1,2}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]gunel.s.alieva@gmail.com

Abstract

Clinicoröntgenological diagnosis of early breast cancer – BC (non-invasive or invasive small-sized cancers) is difficult due to the absence of any characteristic clinical symptoms and pathognomonic roentgenological signs of the malignant process. Screening of BC has shown to be one of the most successful projects for early diagnosis of malignancies, but the probability to receive false negative results using screening mammography reaches 12%, and, on the one hand, this is due to interval cancers, and on the other hand – to defects in the primary screening. Among the factors associated with the likelihood of ineffective screening of BC, the most authors highlight such as high breast density, preceding the breast biopsy for a benign process, young age, as well as the use of hormone replacement therapy. The main methods of instrumental BC diagnostics are mammography, ultrasound (US), magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET). Mammography is the "gold standard" for both screening and best diagnostics, but is characterized by a high proportion of both false positive and false negative results, and this can be partially solved by the use of digital mammography with tomosynthesis (performing a series of mammography images obtained at different angles and producing the focused 3-D images). Contrast enhanced mammography allows to identify angiogenesis in the area of the predicted malignancy, but is characterized by a high radiation exposure. Breast ultrasound is character-

ized by low specificity of the method and the high dependence of the result of data interpretation depending on physician qualifications. MRI of the breast for screening is characterized by high sensitivity, but also high cost and high proportion of false positive results. The role of PET/computer tomography in the diagnosis of early BC remains unclear, and the informative value of research in patients with nonpalpable tumors is extremely low. The roentgenological picture of early BC is widely variable; characteristic features include the presence of clustered calcifications, lumps with jagged edges, rough multinodular lumps. However, in a significant proportion of women the only manifestation of early BC is the presence of microcalcifications. Careful analysis of the localization and the shape of microcalcifications and basic characteristics allows correctly interpret the roentgenological diagnosis and helps to choose the optimal diagnostic and treatment algorithm.

Key words: breast cancer screening, microcalcifications, the roentgenologic early signs of breast cancer, mammography, breast ultrasound, magnetic resonance imaging of the breast, positron emission tomography in breast cancer.

For citation: Aliyeva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Complex radiologic imaging of early breast cancer (literature review). Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 26–32. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190469

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкопатологией в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире. По данным международного агентства по изучению рака и GLOBOCAN, в 2018 г. выявлено более 2 млн новых случаев заболевания, в нашей стране заболевание диагностировано у 71 тыс. российских женщин [1]. Несмотря на успехи ранней диагностики и совершенствование методов лечения, смертность от РМЖ также остается лидирующей в структуре онколетальности у женщин [1, 2].

Скрининг РМЖ является одним из наиболее успешных в онкологической практике, его появление в экономически развитых странах позволило снизить смертность от РМЖ на 15–25% [3–5]. С другой стороны, результаты скрининговой маммографии оказываются ложноотрицательными у 6,5–12% женщин, а доля ложноположительных результатов достигает 0,9–15% [6–9]. Истинная доля ложноотрицательных результатов обследования может быть выше, в зависимости от интерпретации определения интервального РМЖ. Предполагается, что только в 65% наблюдений рак, выявленный между сеансами скрининга, является истинно интервальным (возникшим в период между скрининговыми раундами), в то время как в 35% случаев имеет место ошибка первичной диагностики – пропуск микрокарцином рентгенологами [10]. Некорректная трактовка данных профилактического обследования может служить причиной выполнения дополнительного ненужного обследования или даже операций, что является причиной физических и психологических травм здоровых женщин и повышения стоимости самого скрининга. При условии регулярного проведения маммографии в течение 10 лет у каждой 4-й женщины будет хотя бы один ложноположительный результат, и только в 1/3 случаев по результатам биопсий действительно подтверждается РМЖ [11–13]. Таким образом, поиск путей оптимизации ранней диагностики и интерпретации результатов обследования молочных желез у женщин является одним из приоритетных направлений развития современной онкологии.

Факторы, ассоциирующиеся с вероятностью неэффективного обследования при подозрении на РМЖ

Интерпретация результатов маммографического обследования имеет повышенную сложность у ряда пациенток. В такой ситуации задача рентгенолога – уметь выделить данную подгруппу и определить дополнительные диагностические критерии, позволяющие корректно трактовать полученные результаты обследования. Наибольшую проблему представляет риск пропустить РМЖ при скрининге, т.е. получить ложноотрицательный результат. Интересно, что при ретроспективном анализе замена стандартной пленочной маммографии на цифровую не привела к достоверному снижению риска таких находок [14].

Наиболее значимый фактор, который отмечают исследователи, – плотность ткани молочной железы. По данным М. Mandelson и соавт., чувствительность маммографии снижается с 80 до 30% у пациенток с высокой плотностью молочных желез [15]. Отношение рисков (ОР) развития интервального РМЖ у женщин, проходящих скрининг, достигает 9,47 (95% доверительный интервал – ДИ 2,78–32,3) в данной подгруппе.

Помимо плотности ткани молочной железы к факторам риска неэффективной маммографии относятся:отягощенный семейный анамнез, предшествующая биопсия молочной железы по поводу доброкачественного образования, низкий индекс массы тела и молодой возраст пациенток [6]. J. Holm и соавт. дополнительно к ним выделяют и использование заместительной гормональной терапии [16]. Для ложноположительных результатов маммографии также отсутствуют специфические факторы риска; авторы указывают на значение молодого возраста, использования заместительной гормональной терапии, семейный анамнез, биопсия молочной железы в анамнезе, а также отсутствия предшествующей маммограммы для сравнения. Так риск получения ложноположительного результата 1-й маммограммы у женщин со всеми перечисленными факторами риска составляет 98,1%, а 9-й – 100%. Для женщин с отсутствием факторов риска вероятность ложноположительного результата 1-й маммограммы составляет 0,7%, 9-й – 4,9% [8]. Тем не менее к констатации ложноположительных результатов исследований следует относиться с осторожностью, так как риск развития РМЖ у таких женщин достоверно выше, чем в остальной популяции (ОР 1,39, 95% ДИ 1,35–1,44) [17]. С риском ложнонегативных результатов маммографии связана как доля плотной ткани в молочных железах (ОР 8,37), так и абсолютный объем плотной ткани (ОР 4,92) [18]. По данным метаанализа А. Petterson и соавт., первый критерий является более достоверным и рекомендованным к использованию [19].

С. Meeson и соавт. выделили основные рентгенологические факторы, характерные для интервальных ложноотрицательных РМЖ. Разница в оптической плотности зоны опухоли и здоровой ткани молочной железы для ложнонегативных раков была на 0,1 ниже, чем для случаев, выявленных во время скрининга. Также ложнонегативные опухоли чаще располагались у края грудной клетки (22% vs 10%). Напротив, если кальцификаты были единственным признаком РМЖ, то в таких случаях крайне редко отмечались ложноотрицательные результаты маммографии [20].

При проведении многофакторного анализа N. Boyd и соавт. отметили, что главной причиной ложнонегативного РМЖ является не показатель оптической плотности ткани, а больший объем плотной ткани по отношению ко всей площади железы. Вторым достоверным фактором риска был молодой возраст [21]. На основании данной работы N. Boyd предложил стандартизованный критерий – процент маммографической плотности (percent mammographic density). Риск РМЖ у женщин с процентом маммографической плотности 75% в 4–6 раз выше по сравнению с теми, у кого этот параметр составляет 10% [22].

Для вычисления плотности молочных желез может быть использовано несколько методов. Американским колледжем радиологов (American College of Radiology – ACR) предложена единая форма отчета для маммографических исследований Breast Imaging – Reporting and Data System (BI-RADS), включающая 4 степени – а, b, c, d. Она значительно подвержена субъективной оценке, но проста в использовании и применима в рамках скрининга. По данным метаанализа J. Melnikow и соавт., у 12–18,7% женщин в процессе скрининга степень плотности молочных желез будет реклассифицирована в принципиально другую категорию (например, из «неплотных» в «плотные»), что имеет прин-

Методы диагностики раннего РМЖ [27] Early BC diagnostic methods [27]		
Метод	Чувствительность/специфичность, %	Недостатки
Маммография	67,8/75	Ионизирующее излучение, низкая информативность у пациенток с высокой плотностью молочных желез
УЗИ	83/34	Низкая специфичность, большее влияние фактора оператора по сравнению с другими методами
МРТ	94,4/26,4	Высокая стоимость, длительность исследования, наличие ряда медицинских ограничений (наличие водителя ритма и т.д.)
КТ	91/93	Высокая стоимость, высокая доза ионизирующего излучения
ПЭТ	61/80	Наиболее высокая стоимость, высокая доза ионизирующего излучения

ципиальное влияние на определение группы риска и интенсивности профилактического обследования. В целом в США у каждой 5-й женщины плотность молочных желез по-разному оценивается одним и тем же рентгенологом при повторных снимках, а при оценке другим рентгенологом – у каждой 3-й [23]. Более сложная система – Cumulus – позволяет получить более объективные результаты, но и требует больших временных затрат, что ограничивает ее область применения преимущественно клиническими исследованиями [24]. С широким распространением цифровой маммографии все чаще используются компьютерные методы оценки плотности молочных желез. Использование специализированного программного обеспечения позволяет получать воспроизводимые результаты исследований [25].

F. Strand и соавт. включили 32 рентгенологических фактора в компьютерную модель регрессионного анализа для выделения специфичных характеристик ложноотрицательного РМЖ. Достоверно чаще выявлялись 2 критерия: нерегулярность градиента интенсивности свечения ткани и эксцентричность участков плотной ткани железы. Первый фактор характеризует более концентрированное скопление плотных участков в ткани молочных желез, при этом сам показатель плотности находится в пределах нормативных значений. ОР наличия ложноотрицательного РМЖ у таких пациенток составляет 1,32 (95% ДИ 1,12–1,56). Для пациенток со вторым фактором характерны нормальный объем и плотность ткани молочной железы, но овальный объем распределения плотной ткани. У пациенток с нормальным строением молочных желез участок плотной ткани при очерчивании имеет более округлую форму. В этом случае риск ложноотрицательного РМЖ составляет 1,20 (95% ДИ 1,04–1,39) [26].

Таким образом, наибольшую диагностическую сложность представляют пациентки с высокой плотностью тканей молочных желез, а одним из наиболее важных диагностических критериев является наличие кальцификатов.

Обзор современных методов диагностики раннего РМЖ

К основным методам инструментальной диагностики РМЖ относят маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Каждый из данных методов имеет свои достоинства и недостатки (см. таблицу). Как уже обсуждалось, основной проблемой маммографии является высокая доля как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. И если вероятность неудачи однократного исследования относительно невысока, то при условии регулярного проведения скрининга каждая 4-я женщина рискует хотя бы один раз получить недостоверный результат обследования [11]. Повсеместное внедрение цифровой маммографии значительно изменило формат работы диагностических служб, однако степень объективных различий в качестве обследований остается спорной [27].

Эволюцией цифровой маммографии является маммография с томосинтезом. Суть метода состоит в выполнении серии маммографических снимков подвижным аппаратом под разными углами. Полученные данные преобразуются компьютером в трехмерное изображение. Из технических особенностей, потенциально влияющих на информативность метода, – значительное уменьшение необходимой

компрессии молочных желез, что сокращает возможность эффекта наложения тканей и снижает вероятность перекрытия опухоли на снимках соседними тканями. В многоцентровом ретроспективном исследовании ТОММУ сравнивалась эффективность стандартной цифровой маммографии и маммографии с томосинтезом у 7060 пациенток. Использование томосинтеза значимо не повлияло на чувствительность исследования (87% vs 89% соответственно, $p>0,05$), но специфичность возросла с 58 до 69% ($p<0,001$). Следует отметить, что у пациенток с плотностью молочных желез 50% и выше чувствительность комбинации маммографии с томосинтезом была достоверно выше, чем стандартного исследования: 93% vs 86% соответственно ($p=0,03$) [28]. В итальянском проспективном когортном исследовании STORM с исследуемой группой 7292 пациентки в возрасте 48 лет использование маммографии с томосинтезом позволило повысить частоту выявления РМЖ с 4,8 до 7,4 на 100 тыс. женщин, прошедших скрининг [29].

Новым направлением в диагностике раннего РМЖ является маммография с контрастным усилением. Используются йодсодержащие контрастные препараты. Диагностика принципиально отличается от обычной маммографии – ключевым оцениваемым параметром становится ангиогенез в зоне предполагаемого опухолевого очага. В анализе U. Lalji и соавт. 10 специалистов с разным уровнем опыта как в обычной маммографии, так и в маммографии с контрастным усилением независимо пересмотрели 199 маммограмм из голландской программы скрининга. Использование контрастного усиления достоверно повысило чувствительность и специфичность исследований, причем вне зависимости от опыта специалистов. Средние показатели чувствительности повысились с 93 до 96,9%, а специфичности – с 35,9 до 69,7%. Чувствительность для группы исследователей повышалась только за счет улучшения интерпретации маммограмм рентгенологами-ординаторами – прирост чувствительности составил 6,8% (1,6–12%; $p=0,011$), а специфичность повышалась вне зависимости от опыта врача [30]. Тем не менее лучевая нагрузка при использовании маммографии с контрастированием несколько выше, чем при стандартной цифровой маммографии, а небольшое число исследований по данной методике не позволяет рекомендовать такой вид диагностики к широкому клиническому применению [31]. Более того, в метаанализе 8 исследований с общим числом 920 пациентов отмечен высокий риск субъективности полученных данных во всех работах [32].

УЗИ является недорогим методом, который может повысить информативность полученных при маммографии данных, но редко используется в самостоятельном варианте. В Японии проведено рандомизированное контролируемое исследование J-Start с участием 72 998 пациенток, в котором продемонстрировано преимущество дополнения маммографии ультразвуковым обследованием молочных желез. Использование комбинации диагностических методов позволило достоверно повысить число выявленных случаев РМЖ – со 117 (0,32%) до 184 (0,5%); $p=0,0003$ [33]. Данное исследование имеет достаточный уровень доказательности, однако результаты японской работы не были экстраполированы во все страны, поскольку популяция японских женщин имела некоторые особенности (небольшой размер молочных желез и высокую плотность ткани), что, вероятно,

отразилось на полученных положительных результатах исследования. УЗИ рутинно используется в дополнение к маммографии только у пациенток группы высокого риска, а также в самостоятельном варианте при наличии противопоказаний к маммографии [34]. Следует также учитывать, что основным недостатком УЗИ являются низкая специфичность метода и большая зависимость результата интерпретации данных от квалификации врача. Кроме того, большинство выявляемых опухолевых образований является доброкачественными, и их дифференциальная диагностика часто бывает невозможна при помощи только этого метода.

Ультразвуковая эластография разработана как дополняющий метод диагностики, повышающий информативность стандартного УЗИ. Ее самостоятельное применение не имеет преимуществ перед обычным УЗИ. При эластографии оцениваются степень изменения размера и формы тканей после внешней компрессии под воздействием эластографического датчика, а полученные данные графически отображаются и накладываются на УЗ-картинку [35–37]. Существует несколько стандартизованных систем качественной оценки данных эластографии: 5-балльная по Itoh (на основе цветовых данных изображения до и во время компрессии) и 4-балльная по Fleury (дополнительно учитывающая цветовые характеристики тканей после декомпрессии) [38, 39]. Эффективность эластографии в значительной мере зависит от выбранной шкалы оценки результатов: если в первых исследованиях ее чувствительность не превышала 79%, то в последних работах с использованием более совершенных систем интерпретации данных этот показатель достигает 93% [40, 41]. Одной из ключевых проблем метода является сложность стандартизации степени компрессии, что может приводить к невоспроизводимости получаемых результатов в различных клиниках [42].

MPT молочных желез с целью скрининга в добавление к маммографии изучалась только в группах высокого риска наследственного РМЖ [43]. Применение MPT достоверно повышало чувствительность исследования, однако из-за высокой стоимости аналогичные работы не проводились в группах умеренного и низкого риска развития заболевания [44]. Кроме того, при MPT, несмотря на высокую чувствительность, присутствует и большая доля ложноположительных результатов. В ретроспективном исследовании 650 пациенток группы высокого риска MPT показала чувствительность 92,3% по сравнению с 30,8% для маммографии, но специфичность – только 85,9% по сравнению с 96,8% для маммографии. Тем не менее в данной работе из 13 выявленных случаев РМЖ 9 пациенткам диагноз поставлен только на основании данных MPT [45]. В канадском исследовании изучалась эффективность различных методов диагностики РМЖ у пациенток – носительниц мутаций BRCA1 и BRCA2. В исследование включены 236 женщины, у которых выявлено 16 случаев инвазивного РМЖ и 6 – протоковой карциномы *in situ*. У 17 (77%) пациенток болезнь выявлена на MPT, 8 (26%) – при маммографии, 7 (33%) – при УЗИ, 2 (9,1%) – при клиническом осмотре [46]. Данные результаты показывают, что у пациенток высокого риска развития РМЖ именно MPT молочных желез имеет максимальную эффективность.

Роль ПЭТ/компьютерной томографии (КТ) также изучалась в диагностике раннего РМЖ [47–55]. Так, в исследовании N. Peng и соавт. ПЭТ/КТ выполнено у 54 пациенток с положительными результатами маммографии с целью дифференциальной диагностики. В дальнейшем всем больным выполнена биопсия. Результаты ПЭТ/КТ были положительными только у 9 (81,8%) из 11 пациенток с установленным инвазивным РМЖ и у 3 (20%) из 15 – с неинвазивным. Ложноположительных результатов не было [47]. Ключевая проблема использования данного метода для диагностики раннего РМЖ состоит в различном поглощении радиофармпрепарата разными гистологическими видами РМЖ. В большинстве исследований использовалась 18F-фтордезоксиглюкоза, степень ее поглощения при протоковом раке максимальна. Такие карциномы выявляются в 95% случаев на ПЭТ/КТ. В то же время частота выявления

долевого РМЖ значительно ниже из-за характерно более низкой метаболической активности. В целом же чувствительность ПЭТ/КТ для всех новообразований менее 1 см остается низкой [48, 49]. Наиболее информативен ПЭТ/КТ при отечно-инфильтративной форме РМЖ и при тройном негативном РМЖ (благодаря характерному высокому гликолизу), при котором коэффициент SUV коррелирует с индексом пролиферативной активности [50–53]. Несмотря на эти данные, роль ПЭТ/КТ в диагностике раннего РМЖ остается неясной, а информативность исследований у пациенток с непальпируемыми новообразованиями – крайне низкой [54, 55].

Рентгенологические признаки раннего РМЖ

Маммографическая картина раннего РМЖ является широкой вариативной. К характерным признакам относят наличие кластеров кальцификатов, узлов с заостренными краями, многоузловых плотных образований. Однако у значительной доли пациенток радиологические признаки заболевания менее выражены и диагноз ставится на основании минимальных признаков заболевания – наличия одного расширенного протока, локальной неоднородности архитектоники железы, асимметрии, признаков повышения плотности ткани [56, 57]. Правильная постановка диагноза часто требует от рентгенолога проведения нестандартного диагностического поиска и субъективной, не поддающейся стандартизации оценки наблюдаемой картины.

При наличии узлового образования молочной железы ключевыми рентгенологическими характеристиками будут форма, контур и плотность образования. Для РМЖ более характерна неправильная форма узлового образования. Форма также может быть дольчатой. При анализе контура следует обращать внимание на отсутствие капсулы (визуализируется в виде ободка просветления), хотя данный ободок может определяться у ряда пациенток с быстрорастущими формами РМЖ. Для злокачественных новообразований молочной железы характерно наличие нечеткого контура в сочетании с усилением сосудистого рисунка, что следует трактовать как рентгенологические признаки инвазивного роста. Характерны контуры типа «хвоста кометы» со спикурообразными тяжами, а также размытые плохо дифференцируемые контуры [58]. Большинство непальпируемых форм РМЖ на рентгенологических снимках выглядит как небольшие звездчатые структуры. Существует два варианта звездчатых структур: по типу «черной звезды» и «белой звезды». В обоих случаях причиной изменений может быть онкологический процесс. У «черной звезды» отсутствует плотный центр, однако помимо РМЖ такая картина может наблюдаться и при послеоперационных и посттравматических изменениях. Лучи (спикеры) «черной звезды» не достигают кожи, в то время как лучи «белой звезды» обычно достигают кожных покровов. Наличие «белой звезды» с большей вероятностью указывает на РМЖ и требует проведения морфологической верификации. Для РМЖ также характерно наличие асимметрии плотности ткани молочной железы, тем не менее сама по себе асимметрия плотности не может рассматриваться как патогномоничный признак, так как может наблюдаться при целом ряде поствоспалительных и посттравматических изменений. Асимметрия плотности должна анализироваться в совокупности с другими факторами. Так, наличие сочетания втяжения контура ткани молочной железы и асимметрии плотности на том же участке с большей вероятностью говорит о наличии злокачественного процесса [59, 60].

Е. Sickles проанализировал маммограммы 300 больных ранним РМЖ. У всех пациенток опухоль была непальпируемой. Наиболее распространенным рентгенологическим признаком были кластеры кальцификатов – у 42%. При этом распространенные описываемые в руководствах признаки РМЖ, включая ветвящиеся, искривленные, стержневидные тени, встречались только в 23% наблюдений ранних форм заболевания. Только в 39% наблюдений было возможно четко дифференцировать отдельный опухолевый узел и только в 16% он имел характерные пуговчатые и заострен-

ные формы. Почти в 20% наблюдений диагноз ставился на основании косвенных рентгенологических признаков: локальное нарушение архитектоники железы, асимметрия, отдельный расширенный проток, повышение плотности [56]. Таким образом, рентгенологическая картина раннего РМЖ значительно отличается от распространенных форм заболевания. Очевидные признаки болезни отмечаются менее чем у 1/2 пациенток, в то время как у каждой 5-й больной постановка диагноза возможна только на основании косвенных рентгенологических характеристик.

Микрокальцинаты и их роль в диагностике РМЖ

Микрокальцинаты (микрокальцификаты) часто являются единственным проявлением раннего инвазивного РМЖ и протокового рака *in situ*. В то же время кальцификаты чаще всего – признак доброкачественных процессов в молочной железе, и даже при наличии подозрительных кальцификатов, требующих выполнения биопсии, диагноз РМЖ подтверждается только у 1/3 пациенток [61]. Так, в работе Е.А. Оксанчук и соавт. проведен анализ 1195 маммограмм, в результате которого выявлены микрокальцинаты у 40% больных РМЖ, при этом 1/2 данных случаев составили именно непальпируемые формы заболевания [62]. Макрокальцинаты размерами более 2 мм обычно сопровождают доброкачественные изменения молочных желез, в то время как микрокальцинаты (менее 0,5 мм в диаметре) характерны для злокачественных процессов, наиболее часто – для протокового РМЖ [63].

Первые микрокальцинаты описаны немецким хирургом А. Solomon более 100 лет назад на основании рентгенологического исследования послеоперационных препаратов [64]. В 1949 г. R. Leborgne показал, что наличие микрокальцинатов может быть единственным проявлением раннего РМЖ, а рентгенография молочных желез может активно использоваться с целью профилактического обследования [65].

С целью стандартизации описания и трактовки рентгенологических находок на маммографии в ACR разработали классификацию кальцинатов по BI-RADS. Она предполагает использование единой терминологии для описания кальцинатов схожей рентгенологической формы. В соответствии с ней подозрительными в отношении злокачественности являются аморфные кальцификаты, злокачественными – линейные или ветвящиеся, а также плеоморфные кальцификаты. По распространению подозрительными являются группы кальцификатов, а линейные или сегментарные кальцификаты с высокой вероятностью указывает на наличие злокачественного процесса. После анализа каждого кальцификату присваивается категория от 0 до 6, где 0 – недостаточно диагностических данных, а по шкале от 1 до 6 возрастает вероятность наличия злокачественного процесса. Кальцификаты категорий 4–6 требуют выполнения биопсии [66, 67].

По локализации кальцинаты бывают дольковые, протоковые и стромальные. Первые наиболее часто встречаются при доброкачественных изменениях и наиболее часто выявляются при склерозирующем аденозе, кистах и фиброзно-кистозной мастопатии. При последней кальцинаты обычно располагаются билатерально в виде «чашечек» [68, 69]. У пациенток с инволютивными изменениями молочных желез характерно появление рассеянных кальцинатов с четкими ровными контурами, размером до 1 мм. Такие кальцинаты появляются в результате кальцинирования участков кистозной гиперплазии, образующихся в результате инволюции ткани молочных желез. Атрофия железистой ткани приводит к образованию точечных кальцинатов, равномерно рассеянных в пределах одной или нескольких долей [70].

Некоторые виды дольковых кальцинатов (кальцинаты обызвествления) могут указывать на наличие непальпируемого РМЖ, что требует выполнения биопсии. Рентгенологически они представлены образованиями с острыми неровными краями различных форм и размеров: по типу «сло-

манной иглы», «наконечника стрелы», «битого камня». Еще более подозрительными в отношении озлокачествления являются кальцинаты по типу «комочков ваты». Они представлены сгруппированными разнокалиберными точечными образованиями. В некоторых случаях они выявляются диффузно по всей ткани молочной железы, их выявление требует дифференциальной диагностики между склерозирующим аденозом с пролиферацией эпителия и злокачественным процессом [70, 71].

Выявление кальцинатов в протоках часто является одним из признаков протокового рака *in situ* (DCIS). Они могут быть в виде «змеиной кожи» – прерывистые мелкие точечные, либо в виде непрерывных линий более 1 мм в диаметре, повторяющих топографию всей доли молочной железы. Первые более характерны для РМЖ, вторые – чаще встречаются у пациенток с плазмодитарным маститом, эктазией протоков. Дифференциальная диагностика с РМЖ требуется при уменьшении размера кальцинатов менее 1 мм, размытости и нечеткости их контуров [70, 72].

Стромальные кальцинаты обычно сопровождают доброкачественные изменения молочных желез. Они чаще всего крупные, глыбчатые, располагаются вне железистой ткани, по типу «оправы» в периферических участках жирового некроза, в мелких фиброаденомах и кистах.

По форме кальцинатов можно предположить о морфологических характеристиках РМЖ. Так, комедокарцинома характеризуется наличием линейных и ветвящихся кальцификатов. У больных с криброзными и микропапиллярными формами протокового РМЖ кальцификаты точечные или рассыпного типа, различных размеров и очертаний [73]. Подозрительными являются кластеры кальцификатов (5 и более на 1 см²), линейные кальцификаты с внутрипротоковыми депозитами. Сегментарные кальцификаты в одном и более протоках, а также его ветвях подозрительны в отношении мультифокального роста РМЖ [63].

Риск злокачественности кальцинатов в соответствии с их локализацией возрастает в следующей последовательности: диффузные, региональные, сгруппированные, линейные, сегментарные. По классификации BI-RADS наибольший риск РМЖ (4B–4C) устанавливается при наличии аморфных, крупных неоднородных, мелких плеоморфных, мелких линейных, мелких червеобразных кальцинатов [74].

Резюмируя все сказанное, отметим, что современное лечение РМЖ планируется с учетом биологических особенностей опухоли, степени ее злокачественности, пролиферативной активности, а главное – принадлежности опухоли к конкретному молекулярно-биологическому подтипу. Однако, несмотря на большое число исследований по рентгенологической характеристике раннего РМЖ, в настоящий момент не выделено каких-либо четких патогномоничных рентгенологических признаков того или иного иммунофенотипа заболевания. Кроме того, не предложено убедительной дифференциально-диагностической рентгенологической панели для карцином *in situ* и инвазивных форм РМЖ, что требует изучения данного вопроса на большой выборке пациенток.

Знание основных рентгенологических признаков раннего РМЖ может позволить специалисту по лучевой диагностике установить корректный диагноз даже при непальпируемых формах заболевания, а клиницисту – выбрать лечебно-диагностическую стратегию. Однако требуются систематизация рентгенологической картины при неинвазивных и инвазивных формах РМЖ, а также сопоставление рентгенологической картины с морфологическими данными и иммунобиологическими характеристиками на достаточной популяции пациенток, что позволит оптимизировать алгоритм обследования больных с подозрением на РМЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018. <http://gco.iarc.fr/today>
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «МНИИ радиологии» Минздрава России, 2018. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. A.D.Kaprin, V.V.Stalinskii, G.V.Petrov. Moscow, Herzen MNIIOI – branch of NMHC, 2018 (in Russian)]
3. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001877.
4. Humpbrey LL, Helfand M, Chan BK et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137 (5 Part 1): 347–60.
5. Slauson DC, Coates ML. Efficacy of screening mammography. *J Fam Pract* 1995; 40 (6): 602–3.
6. Nelson HD, O'Meara ES, Kerlikowske K et al. Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data. *Ann Intern Med* 2016; 164 (4): 226–35.
7. Chan CH, Coopey SB, Freer PE et al. False-negative rate of combined mammography and ultrasound for women with palpable breast masses. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153 (3): 699–702.
8. Christiansen CL, Wang F, Barton MB et al. Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (20): 1657–66.
9. Lång K, Nergården M, Andersson I et al. False positives in breast cancer screening with one-view breast tomosynthesis: An analysis of findings leading to recall, work-up and biopsy rates in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Eur Radiol* 2016; 26 (11): 3899–907.
10. Hofvind S, Skaane P, Vitak B et al. Influence of review design on percentages of missed interval breast cancers: retrospective study of interval cancers in a population-based screening program. *Radiology* 2005; 237 (2): 437–43.
11. Rosenberg K. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *J Nurse-Midwifery* 1998; 43 (5): 394–5.
12. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы. *Рос. онкологический журн.* 2015; 20 (1): 42–6. [Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Komov D.V. Screening of breast cancer: world experience and perspectives. *Ros. onkologicheskii zhurn.* 2015; 20 (1): 42–6 (in Russian)]
13. Chiou SY, Chou YH, Chiou HJ et al. Sonographic features of nonpalpable breast cancer: a study based on ultrasound-guided wire-localized surgical biopsies. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32 (9): 1299–306.
14. Hoff SR, Abramamsen AL, Samset JH et al. Breast cancer: missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography – results from a retrospective review. *Radiology* 2012; 264 (2): 378–86.
15. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (13): 1081–7.
16. Holm J, Humpbrey K, Li J et al. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density. *J Clin Oncol* 2015; 33 (9): 1030–7.
17. Henderson LM, Hubbard RA, Sprague BL et al. Increased Risk of Developing Breast Cancer after a False-Positive Screening Mammogram. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24 (12): 1882–9.
18. Wanders JOP, Holland K, Karssemeijer N et al. The effect of volumetric breast density on the risk of screen-detected and interval breast cancers: a cohort study. *Breast Cancer Res* 2017; 19 (1): 67.
19. Pettersson A, Graff RE, Ursin G et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (5).
20. Meeson S, Young KC, Wallis MG et al. Image features of true positive and false negative cancers in screening mammograms. *Br J Radiol* 2003; 76 (901): 13–21.
21. Boyd NF, Huszti E, Melnickouk O et al. Mammographic features associated with interval breast cancers in screening programs. *Breast Cancer Res* 2014; 16 (4): 417.
22. Boyd NF. Mammographic density and risk of breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013.
23. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164 (4): 268–78.
24. Sickles E, D'Orsi C, Bassett L et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast imaging reporting and data system. Reston, VA: American College of Radiology, 2013; p. 39–48.
25. Gubern-Merida A, Kallenberg M, Platel B et al. Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms: a validation study. *PLoS One* 2014; 9 (1): e85952.
26. Strand F, Humphreys K, Cbeddad A et al. Novel mammographic image features differentiate between interval and screen-detected breast cancer: a case-case study. *Breast Cancer Res* 2016; 18 (1): 100.
27. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. *Sensors (Basel)* 2017; 17 (7).
28. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG et al. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme – a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess* 2015; 19 (4): 1–136.
29. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (7): 583–9.
30. Lalji UC, Houben IP, Prevost R et al. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. *Eur Radiol* 2016; 26 (12): 4371–9.
31. Lobbes MB, Smidt ML, Houwers J et al. Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications. *Clin Radiol* 2013; 68 (9): 935–44.
32. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: Systematic review and meta-analysis. *Breast* 2016; 28: 13–9.
33. Obuchi N, Suzuki A, Sobue T et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10016): 341–8.
34. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology* 2013; 268 (3): 642–59.
35. Gong X, Xu Q, Xu Z et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant breast lesions: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130 (1): 11–8.
36. Колядина И.В., Комов Д.В., Поддубная И.В. и др. Клиническая семиотика и предоперационная хирургическая диагностика рака молочной железы I стадии. *Рос. онкологический журн.* 2013; 4: 17–20. [Kolyadina IV, Komov D.V., Poddubnaya IV. et al. Klinicheskaia semiotika i predoperatsionnaia khirurgicheskaya diagnostika raka molochnoi zhelezy I stadii. *Ros. onkologicheskii zhurn.* 2013; 4: 17–20 (in Russian)]
37. Ricci P, Maggini E, Mancuso E et al. Clinical application of breast elastography: state of the art. *Eur J Radiol* 2014; 83 (3): 429–37.
38. Itoh A, Ueno E, Tobno E et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239 (2): 341–50.
39. Fleury Ede F, Fleury JC, Piato S et al. New elastographic classification of breast lesions during and after compression. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15 (2): 96–103.
40. Raza S, Odulate A, Ong EM et al. Using real-time tissue elastography for breast lesion evaluation: our initial experience. *J Ultrasound Med* 2010; 29 (4): 551–63.
41. Ciurea AI, Bolboacă SD, Ciortea CA et al. The influence of technical factors on sonoelastographic assessment of solid breast nodules. *Ultraschall Med* 2011; 32 (Suppl. 1): S27–34.
42. Zhao QL, Ruan LT, Zhang H et al. Diagnosis of solid breast lesions by elastography 5-point score and strain ratio method. *Eur J Radiol* 2012; 81 (11): 3245–9.
43. Strigel RM, Røllenhagen JB, Burnside ES et al. Screening Breast MRI Outcomes in Routine Clinical Practice: Comparison to BI-RADS Benchmarks. *Acad Radiol* 2017; 24 (4): 411–7.
44. Ontario HQ. Cancer screening with digital mammography for women at average risk for breast cancer; magnetic resonance imaging (MRI) for women at high risk: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10 (3): 1.
45. Raikblin A, Curpen B, Warner E et al. Breast MRI as an adjunct to mammography for breast cancer screening in high-risk patients: retrospective review. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204 (4): 889–97.
46. Warner E, Plewes DB, Hill KA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292 (11): 1317–25.

47. Peng NJ, Chou CP, Pan HB et al. FDG PET/CT detection of very early breast cancer in women with breast microcalcification lesions found in mammography screening. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015; 59 (4): 445–52.
48. Groves AM, Sbastry M, Ben-Haim S et al. Defining the role of PET-CT in staging early breast cancer. *Oncologist* 2012; 17 (5): 613–9.
49. Grobeux D, Giacobetti S, Moretti JL et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38 (3): 426–35.
50. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med* 2009; 50 (2): 231–8.
51. Alberini JL, Lerebours F, Wartski M et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2009; 115 (21): 5038–47.
52. Tchou J, Sonnad SS, Bergey MR et al. Degree of tumor FDG uptake correlates with proliferation index in triple negative breast cancer. *Mol Imaging Biol* 2010; 12 (6): 657–62.
53. Straver ME, Aukema TS, Olmos RA et al. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 (6): 1069–76.
54. Hodgson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? *J Clin Oncol* 2008; 26 (5): 712–20.
55. Vercher-Conejero JL, Pelegrí-Martínez L, López-Aznar D et al. Positron Emission Tomography in Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5 (1): 61–83.
56. Sickles EA. Mammographic features of "early" breast cancer. *Am J Roentgenol* 1984; 143 (3): 461–4.
57. Колядина И.В. Гетерогенность раннего рака молочной железы: биологическое, популяционное и прогностическое значение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. [Kolyadina IV. Geterogenost' rannego raka molochnoi zhelezy: biologicheskoe, populyatsionnoe i prognosticheskoe znachenie. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2015 (in Russian)]
58. Корженкова Г.П. Стандартизация интерпретации маммографического изображения. Кубан. науч. мед. вестн. 2013 (1). [Korzhenkova G.P. Standartizatsiya interpretatsii mammoigraficheskogo izobrazheniya. Kuban. nauch. med. vestn. 2013 (1) (in Russian)]
59. Корженкова Г.П. Совершенствование диагностики рака молочной железы в условиях массового маммографического обследования женского населения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. [Korzhenkova G.P. Sovershenstvovanie diagnostiki raka molochnoi zhelezy v usloviyakh massovogo mammoigraficheskogo obsledovaniya zhenского naseleniya. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2013 (in Russian)]
60. Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. М.: СТРОМ, 2004. [Korzhenkova G.P. Complex x-ray sonographic diagnosis of breast diseases. Moscow: STROM, 2004 (in Russian)]
61. Villeirs G, Mortier M, De Potter C et al. Breast calcifications. *J Belge Radiol* 1995; 78 (1): 11–7.
62. Оксаничук Е.А., Меских Е.В., Колесник А.Ю. и др. Кальцинаты молочной железы: дифференциальная диагностика и прогностическое значение. Мед. визуализация. 2017; 5: 120–7. [Oksanchuk EA, Mesikh EV, Kolesnik AJu. et al. Kal'tsinaty molochnoi zhelezy: differentsial'naya diagnostika i prognosticheskoe znachenie. Med. vizualizatsiya. 2017; 5: 120–7 (in Russian)]
63. Demetri-Lewis A, Slanetz PJ, Eisenberg RL. Breast calcifications: the focal group. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198 (4): W325–43.
64. Solomon A. Beitrage zur pathologie und klinik des mammakarzinoms. *Arch F Kun Chir* 1913; 101: 573.
65. Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1951; 65 (1): 1–11.
66. Burnside ES, Ochsner JE, Fowler KJ et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th edition to stratify risk of malignancy. *Radiology* 2007; 242 (2): 388–95.
67. Понедельникова Н., Корженкова Г., Летягин В. и др. Возможности чрескожных методов биопсии в верификации микрокальцинатов молочной железы на дооперационном этапе. Опухли женской репродуктивной системы. 2011; 2. [Ponedelnikova N., Korzhenkova G., Letyagin V. et al. Vozmozhnosti chreskoznykh metodov biopsii v verifikatsii mikrokal'tsinatov molochnoi zhelezy na dooperatsionnom etape. Opukholi zhen'skoi reproduktivnoi sistemy. 2011; 2 (in Russian)]
68. Бухарин Д.Г., Фролова И.Г. Возможности рентгеновской маммографии «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни. Бюл. сиб. мед. 2014; 13 (1). [Bukharin D.G., Frolova I.G. Vozmozhnosti rentgenovskoi mammoigrafii "malykh" form raka molochnoi zhelezy na fone fibrozno-kistoznoi bolezni. Byul. sib. med. 2014; 13 (1) (in Russian)]
69. Бухарин Д., Величко С., Слонимская Е. и др. Особенности маммографической визуализации «малых» форм рака молочной железы, развившегося на фоне фиброзно-кистозной болезни. Вopr. onkologii. 2011; 57 (5): 664–7. [Bukharin D., Velichko S., Slonimskaya E. et al. Osobennosti mammoigraficheskoi vizualizatsii "malykh" form raka molochnoi zhelezy, razvivihsya na fone fibrozno-kistoznoi bolezni. Vopr. onkologii. 2011; 57 (5): 664–7 (in Russian)]
70. Корженкова Г. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез. Опухли женской репродуктивной системы. 2016; 4. [Korzhenkova G. Diagnosticheskoe znachenie kategorii BI-RADS v vedenii patsientok s dobrokachestvennoy patologiei molochnykh zhelez. Opukholi zhen'skoi reproduktivnoi sistemy. 2016; 4 (in Russian)]
71. Пасынков Д.В., Ключкин И.В., Бусыгина О.В. Контурный анализ маммографических изображений доброкачественной и злокачественной патологии молочной железы. Казан. мед. журн. 2015; 96 (3). [Pasyankov DV, Kliushkin IV, Busygina OV. Konturny analiz mammoigraficheskikh izobrazhenii dobrokachestvennoi i zlokachestvennoi patologii molochnoi zhelezy. Kazan. med. zhurn. 2015; 96 (3) (in Russian)]
72. Борисова М.С., Мартынова Н.В., Богданов С.Н. Рентгеновская маммография в диагностике рака молочной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2013; 3 (13). [Borisova MS, Martynova NV, Bogdanov SN. Rentgenovskaya mammoografiya v diagnostike raka molochnoi zhelezy. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. 2013; 3 (13) (in Russian)]
73. Bassett LW. Mammographic analysis of calcifications. *Radiol Clin North Am* 1992; 30 (1): 93–105.
74. Rao AA, Feneis J, Lalonde C et al. A pictorial review of changes in the BI-RADS fifth edition. *Radiographics* 2016; 36 (3): 623–39.

Информация об авторах / Information about the authors

Алиева Гюнель Сабировна – врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: gunel.s.alieva@gmail.com

Корженкова Галина Петровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Giunel S. Aliyeva – radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: gunel.s.alieva@gmail.com

Galina P. Korzhenkova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

Обзор

Иммунотерапия в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом – первая «таргетная» терапия, но только для «таргетной» популяции

К.С. Гречухина✉, Л.Г. Жукова

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Россия

✉dr.grechukhina@gmail.com

Аннотация

До последнего времени единственным вариантом системной терапии при раке молочной железы (РМЖ) с тройным негативным фенотипом (тройной негативный РМЖ – ТНРМЖ) являлась химиотерапия, причем единый стандарт лечения метастатических форм так и не определен, поэтому подход к лечению остается на усмотрение врача и является эмпирическим, заключааясь в искусном подборе различных комбинаций препаратов. ТНРМЖ печально известен как наименее прогностически благоприятный подтип. Отсутствие при данном виде опухоли экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и амплификации гена HER2 делало невозможным применение таргетной терапии, определяющей успехи в лечении люминальных и HER2-позитивного подтипов РМЖ. Полученные данные о потенциальной иммуногенности опухоли при ТНРМЖ позволили начать изучение эффективности иммунотерапии и при этом виде рака. Международное клиническое исследование Impassion130 не только положило основу развития этого направления в лечении ТНРМЖ, но и позволило определить выигрывающую («таргетную») популяцию больных в отношении одной из самых главных целей нашей терапии – общей выживаемости, увеличение которой так важно для пациенток с этим подтипом РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный фенотип, иммунотерапия, PD-L1.

Для цитирования: Гречухина К.С., Жукова Л.Г. Иммунотерапия в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом – первая «таргетная» терапия, но только для «таргетной» популяции. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 33–37. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655

Review

Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer – the first “target” therapy for the “target” patients’ population

Katerina S. Grechukhina✉, Ludmila G. Zhukova

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

✉dr.grechukhina@gmail.com

Abstract

The only option of systemic therapy for triple-negative breast cancer (TNBC) was cytotoxic chemotherapy until recently, moreover the unitary standard of care for metastatic forms was not strictly defined. That is why paradigm of the treatment remains at the discretion of the doctor and it is empirical, consisting of precise combination of drugs. TNBC is infamous as the worst prognostic subtype. The absence of estrogen and progesterone receptors expression and HER2 amplification in this subtype of tumors made the usage of target therapy impossible, which is essential for successful treatment of luminal and HER2 positive breast cancer subtypes. The data about potential immunogenicity of tumor in TNBC launched the investigation of immunotherapy efficacy in this subtype of breast cancer. International clinical trial Impassion130 has not only created the basis in this field of TNBC treatment but also identified and determined the “benefiters”-cohort of patients concerning one of the most important goals – improving overall survival, that is so significant for patients with this subtype of breast cancer.

Key words: breast cancer, triple-negative, immunotherapy, PD-L1.

For citation: Grechukhina K.S., Zhukova L.G. Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer – the first “target” therapy for the “target” patients’ population. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 33–37. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655

Введение

РМЖ с тройным негативным фенотипом – молекулярный подтип рака молочной железы (РМЖ), который характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона на поверхности опухолевых клеток и отсутствием амплификации или гиперэкспрессии гена *ERBB2* (*HER2*). На долю тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) приходится 15–20% всех случаев РМЖ. Этот молекулярный подтип характеризуется ранним дебютом, агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом в сравнении с люминальными и *HER2*-позитивными подтипами РМЖ [1].

Это связано с тем, что как для люминальных, так и для *HER2*-позитивного подтипов, существуют таргетные препараты, которые могут прицельно воздействовать на «мишень» как на основное звено канцерогенеза. На сегодняшний день так и не удалось найти подходящую молекулярную мишень для ТНРМЖ, которая позволила бы стать точкой приложения таргетной терапии. Однако в сравнении с другими подтипами РМЖ ТНРМЖ остается наиболее чувствительным к химиотерапии (ХТ), несмотря на неблагоприятный прогноз в общем [2].

Единых стандартов при выборе схемы лечения нет ни в одних клинических рекомендациях – ни в российских (RUSSCO), ни в европейских (ESMO), ни в американских (ASCO, NCCN). Именно поэтому лечение метастатического ТНРМЖ (мТНРМЖ) – подход исключительно творческий, который заключается в искусном подборе различных комбинаций химиотерапевтических агентов, причем эмпирическим.

Век иммуноонкологии

Последние 10 лет в онкологии можно считать веком иммуноонкологии. Большое развитие получила особая группа иммунотерапевтических препаратов, так называемых ингибиторов контрольных точек иммунитета. Белки «контрольных точек» экспрессируются на нормальных клетках, иммунокомпетентных клетках хозяина и лимфоцитах в частности. Когда Т-лимфоцит распознает через белковый рецептор (например, PD-1) клетку с комплементарным ему лигандом (например, PD-L1), такая клетка ускользает из-под иммунного надзора, поскольку Т-лимфоцит подвергается инактивации. Соответственно, при нарушенном распознавании клетки через PD-1/PD-L1 Т-лимфоцит активизируется и клетка подвергается элиминации. В норме PD-1 служит для защиты нормальных клеток от аутоиммунной реакции в условиях инфекции или воспаления. В современной иммунотерапии используются как анти-PD-1-препараты, так и анти-PD-L1, они направлены на остановку ускользания опухолевых клеток от иммунологического надзора. К группе анти-PD-1 относятся такие препараты, как ниволумаб, пембролизумаб, а к анти-PD-L1 – атезолизумаб и дурвалумаб. В целом ряде исследований было показано, что экспрессия PD-L1 может являться предиктором ответа на иммунотерапию как анти-PD-1-агентами, так и анти-PD-L1-препаратами (S. Patel и соавт., G. Gibney и соавт.) [3, 4]. Наиболее ярко последнее было продемонстрировано при мелкоклеточном раке легкого [5].

Накопленный за последнее десятилетие опыт показывает, что крайне важную роль в потенциальном ответе на иммунотерапию играют так называемые инфильтрирующие опухоль лимфоциты (tumor-infiltrating lymphocytes – TILs) [6, 7]. Инфильтрация опухоли лимфоцитами происходит на заключительных этапах иммунного цикла.

TILs представляют собой гетерогенную группу, в которую входят как Т-лимфоциты, так и другие иммунокомпетентные клетки: макрофаги, естественные киллеры, дендритные клетки. C. Gu-Trantien и соавт. показали, что в составе лейкоцитов примерно 75% приходится на Т-лимфоциты, менее 20% – на В-лимфоциты, менее 10% – на моноциты, а наименьшее число приходится на естественные киллеры – менее 5% [8].

Наибольший интерес представляет собой субпопуляция Т-киллеров, CD8+ Т-лимфоцитов, поскольку именно они берут на себя основную часть противоопухолевого иммунного ответа. Т-киллеры способны распознавать антигены, которые презентуются на поверхности опухолевых клеток

в составе главного комплекса гистосовместимости I класса, и осуществлять элиминацию опухолевых клеток посредством выработки перфоринов и грамзинов В [9]. H. Ali и соавт. и M. Miyashita и соавт. показали, что инфильтрация опухоли именно этим типом лимфоцитов ассоциируется с лучшей выживаемостью [10, 11].

Интенсивность инфильтрации опухоли лимфоцитами оценивается количеством TILs, которое, как правило, производится с помощью иммуногистохимического исследования, что доступно для практически каждой патоморфологической лаборатории.

Как уже говорилось выше, интенсивность инфильтрации опухоли лимфоцитами обладает крайне важным прогностическим значением, что и показали S. Adams и соавт. в своем метаанализе исследований ECOG 2197 и ECOG 1199 при медиане времени наблюдения 10,6 года [12]. Увеличение количества TILs на 10% приводило к значительному снижению относительного риска (ОР) прогрессирования на 18% (при $p=0,04$) и к снижению ОР смерти на 19% ($p=0,01$).

S. Loi и соавт. [13] в метаанализе 9 исследований, включившем данные о 2148 больных с ранним ТНРМЖ в возрасте от 22 до 85 лет (только 33% из них не имели метастазов в регионарных лимфоузлах), показали, что частота выявления TILs составляет 23%. Выраженность инфильтрации стромы опухоли лимфоцитами была достоверно ниже у более пожилых больных ($p=0,001$) с большим размером опухоли ($p=0,01$) и числом пораженных лимфоузлов ($p=0,02$) при меньшей степени злокачественности опухоли ($p=0,001$). Увеличение TILs на каждые 10% транслировалось в снижение ОР рецидива инвазивного РМЖ на 13% (отношение рисков 0,87, 95% доверительный интервал 0,83–0,91), выживаемости без отдаленных метастазов – на 17% (отношение рисков 0,83, 95% доверительный интервал 0,79–0,88) и общей выживаемости (ОВ) – на 16% (отношение рисков 0,84, 95% доверительный интервал 0,79–0,89). У больных без пораженных лимфоузлов при TILs > 30% 3-летняя выживаемость без инвазивного РМЖ составила 92%, выживаемость без отдаленных метастазов – 97%, а ОВ – 99%.

Полученные результаты прогностического влияния уровня TILs при раннем ТНРМЖ позволили внести этот фактор в клиничко-патологическую прогностическую модель (www.tilsinbreastcancer.org).

Не стоит сбрасывать со счетов и крайне важное значение ХТ в регуляции иммунного ответа. B. Ruffel и соавт. показали, что до начала ХТ CD-8+ Т-лимфоциты находятся в «спящем», неактивном режиме, и их активация наступает лишь в процессе применения цитотоксических агентов [14]. При этом количество TILs после проведения ХТ коррелирует с прогнозом [15].

В отличие от других солидных опухолей (например, мелкоклеточного рака легкого, меланомы, колоректального рака) исторически РМЖ не считался высокоиммуногенным. Однако при более детальном анализе оказалось, что по крайней мере два молекулярных подтипа с высокой пролиферативной активностью обладают определенным потенциалом с точки зрения приложения иммунотерапии: ТНРМЖ и *HER2*-позитивный РМЖ. Накоплены данные о роли иммунной системы в развитии и течении ТНРМЖ, а экспрессия PD-L1 на иммунных клетках при ТНРМЖ по разным оценкам колеблется в пределах 40–65% [16–19].

При различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ степень инфильтрации опухоли иммунокомпетентными клетками различается. Среди пациенток с ТНРМЖ чаще, чем при других подтипах, наблюдается более выраженная инфильтрация опухоли Т-клетками. В результате исследований по оценке экспрессии PD-1 на TILs и PD-L1 на опухолевых клетках РМЖ оказалось, что повышенная экспрессия как PD-1, так и PD-L1 встречается значительно чаще именно при ТНРМЖ, чем при других подтипах [20]. При этом экспрессия PD-1 на TILs вовсе не означает обязательную экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках. Так, например, L. Emens и соавт. показали на примере 116 образцов ТНРМЖ, что PD-1 экспрессируется на 50% TILs, PD-L1 – на 45% опухолевых клеток, а сочетанная экспрессия определялась лишь в 29% случаев [21].

Рис. 1. Медиана наблюдения 12,9 мес. ВБП в популяции больных ИТТ.
Fig. 1. Median follow-up 12.9 months. Progression-free survival (PFS) in the ITT population.

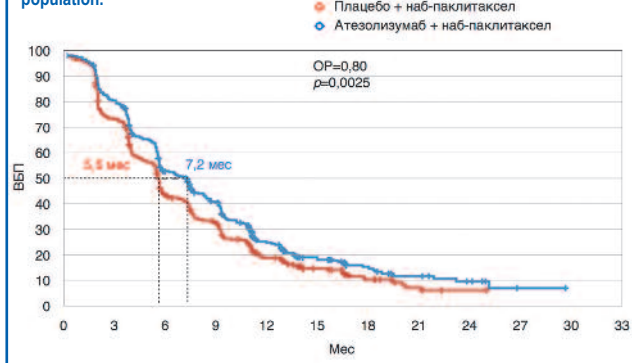
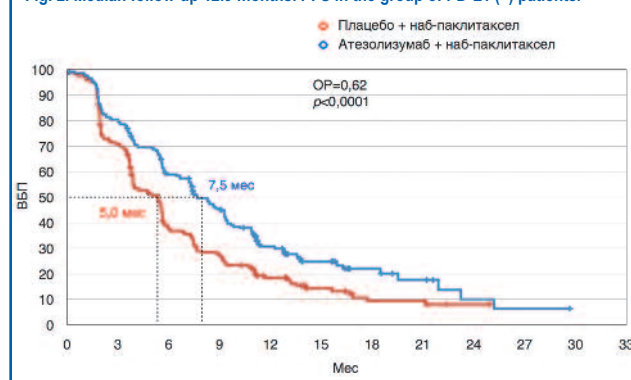


Рис. 2. Медиана наблюдения 12,9 мес. ВБП в группе PD-L1(+) пациентов.
Fig. 2. Median follow-up 12.9 months. PFS in the group of PD-L1(+) patients.



Значение иммунотерапии для ТНРМЖ

Накопленные данные позволили рассмотреть возможность иммунотерапевтического подхода в качестве лечения пациенток с ТНРМЖ. Впервые важная роль противоопухолевого иммунитета при ТНРМЖ была продемонстрирована именно на примере раннего ТНРМЖ [22].

Принимая во внимание, что наиболее острой проблемой для тройного негативного подтипа остается поиск эффективных опций при метастатической болезни, был проведен ряд клинических исследований, которые пытались найти ответы на такие вопросы, как: эффективна ли иммунотерапия при ТНРМЖ? В какой линии применять иммунотерапию? Применять ли ее в монорежиме или в комбинации с каким-либо химиотерапевтическим или таргетным агентом? Каковы предикторы ответа?

В попытках найти ответы на эти вопросы было проведено исследование Ib фазы Keynote-012, в котором исследовались эффективность и безопасность применения анти-PD-1-препарата пембролизумаба у пациенток с мТНРМЖ [23]. С одной стороны, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила только 1,9 мес, при этом порог ВБП в 6 мес перешагнули 24,4% пациенток. Медиана ОВ составила 11,2 мес, порог ОВ в 6 мес при этом пережили 66,7% пациенток, а 12 мес – 43,1%.

Эффективность анти-PD-L1-агента атезолизумаба изучалась в исследовании Ia фазы [24]. Изначально в это исследование планировалось включить только пациенток с повышенной экспрессией PD-L1, однако впоследствии в него включили пациенток с любым PD-L1-статусом. Таким образом, из 115 пациенток с мТНРМЖ 63% пациенток были PD-L1(+), 33% – PD-L1(-) и еще 4% были с неизвестным PD-L1-статусом. Большинство пациенток были предлеченными и получили в среднем 7 линий лечения по поводу мТНРМЖ. Лишь малая часть (17%) пациенток получили атезолизумаб в качестве первой линии лечения метастатической болезни. При анализе результатов оказалось, что частота объективного ответа составила 10%, при этом в группе PD-L1(+) пациенток она насчитывала 13%, а в группе PD-L1(-) пациенток – 5%. При медиане наблюдения в 15,2 мес медиана ОВ составила 9,3 мес. При этом на момент достижения 12 мес наблюдения были живы 41% пациенток. Возможно, эта цифра не поражает своей величиной, но в данном случае крайне важной является длительность ответа: пациентки, у которых развился частичный или полный ответ на терапию, поддерживали его на протяжении 2–3 лет [25].

IMpassion130 меняет расстановку сил

Самым важным исследованием, открывшим регистрационный путь для иммунотерапии в ТНРМЖ, стало IMpassion130 [26]. В этом двойном слепом исследовании III фазы изучалась эффективность комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела в сравнении с комбинацией плацебо и наб-паклитаксела при местно-рецидивирующем ТНРМЖ или мТНРМЖ. В качестве химиотерапевтического агента был выбран наб-паклитаксел, так как в отличие от любого другого цитостатика не требует премедикации дексаметазоном, который обладает иммуносупрессивным

действием и может вносить коррективы в активность атезолизумаба.

В исследование были включены 902 пациентки, которые не получали цитостатической терапии по поводу метастатической болезни. Средний возраст женщин составил 55–56 лет. 37% пациенток составляли первично метастатические, в то время как у 60% было зарегистрировано прогрессирование после ранее проведенного неoadъювантного и/или адъювантного лечения. Экспрессия PD-L1 на иммунных клетках не менее 1% определялась у 41% пациенток.

Пациентки были рандомизированы в равном соотношении 1:1 в две группы. Обе группы были хорошо сбалансированы. Первая группа получала следующий режим лечения: атезолизумаб 840 мг в дни 1 и 15 + наб-паклитаксел 100 мг/м² в дни 1, 8, 15, каждые 4 нед. Вторая группа пациенток получала наб-паклитаксел в том же режиме + плацебо в режиме атезолизумаба. Лечение проводилось до прогрессирования или проявления признаков непереносимой токсичности.

Первичной конечной точкой исследования были определены ВБП и ОВ как во всей популяции (intent-to-treat – ИТТ), так и отдельно в популяции пациентов PD-L1(+).

Первый запланированный анализ был проведен при медиане наблюдения в 12,9 мес. Медиана ВБП в популяции ИТТ в группе пациенток с добавлением атезолизумаба статистически значимо превышала таковую в группе, получавшей только ХТ (7,2 мес против 5,5 мес; отношение рисков 0,80, $p=0,0025$). Таким образом, добавление атезолизумаба позволило снизить риск прогрессирования на 20% по сравнению с группой, получавшей плацебо (рис. 1).

Стоит обратить внимание на то, что в популяции PD-L1(+) пациенток разница была еще более значимой: 7,5 мес против 5 мес; отношение рисков 0,62; $p<0,0001$ (рис. 2).

Невозможно не отметить разницу в частоте объективных ответов: в группе атезолизумаба она составила на 16% больше, чем в контрольной (59% против 43%). При этом наиболее показательно изменялась частота полного ответа: 10% против 1%. Иными словами, добавление атезолизумаба позволяет увеличить частоту полного ответа в 10 раз в сравнении с ХТ.

Анализ ОВ, на первый взгляд, не представляет особенного интереса – в общей популяции пациенток разница в ОВ не являлась статистически значимой: 21,3 мес против 17,6 мес в группах с атезолизумабом и без него соответственно; отношение рисков 0,84; $p=0,0840$ (рис. 3).

Но при подгрупповом анализе в популяции PD-L1 пациенток разница в медиане ОВ в группе с добавлением атезолизумаба и в группе плацебо достигла статистической значимости: 25,0 мес против 15,5 мес; $OR\ 0,62; p=0,0035$ (рис. 4).

Более того, частота объективного ответа была также выше в группе атезолизумаба как в общей ИТТ популяции (56% против 46%), так и в PD-L1(+) популяции (59% против 43%). Добавление атезолизумаба позволило также достичь и более высокой частоты полных ответов: 7% против 2% в популяции ИТТ, 10% против 1% в группах PD-L1(+).

Особый интерес представлял профиль токсичности при добавлении атезолизумаба, поскольку иммунотерапевтические агенты, как правило, ответственны за развитие так называемых иммуноопосредованных нежелательных явле-

Рис. 3. Медиана наблюдения 12,9 мес. ОВ в популяции больных ИТТ [26].
Fig. 3. Median follow-up 12.9 months. Overall survival (OS) in the ITT population [26].

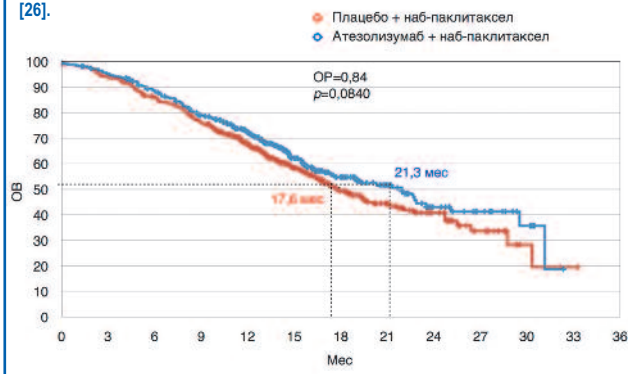


Рис. 5. Обновленные данные по ОВ в популяции больных ИТТ [27].
Fig. 5. Updated data on OS in the ITT population [27].

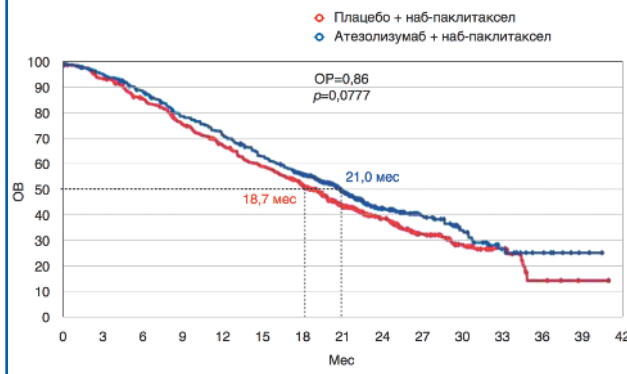


Рис. 4. Медиана наблюдения 12,9 мес. ОВ в группе PD-L1(+) пациентов [26].
Fig. 4. Median follow-up 12.9 months. OS in the group of PD-L1 (+) patients [26].

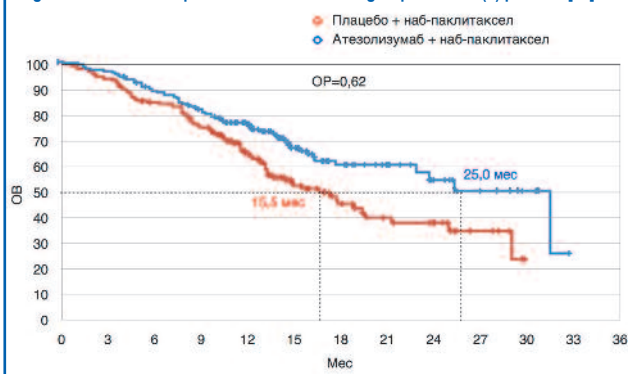
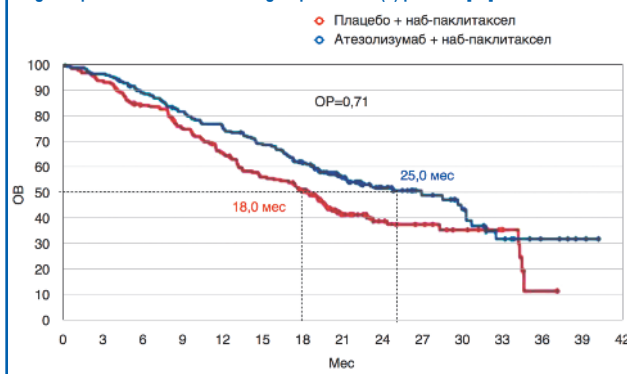


Рис. 6. Обновленные данные по ОВ в группе PD-L1(+) пациентов [27].
Fig. 6. Updated data on OS in the group of PD-L1 (+) patients [27].



ний. В Impassion130 нежелательные явления в большинстве своем проявлялись вследствие ХТ и не различались значительно между двумя группами. Примечательно, что иммуноопосредованные нежелательные явления, характерные для ингибиторов контрольных точек иммунитета, при данной комбинации встречались редко. Самым частым из них был гипотиреоз – 17,3% в группе атезолизумаба против 4,3% в группе плацебо.

На конференции ASCO 2019 г. были доложены обновленные результаты Impassion130 при медиане наблюдения 18 мес [27]. Согласно представленным данным, медиана ОВ составила 21,0 мес в группе с атезолизумабом и 18,7 мес без него в популяции ИТТ (отношение рисков 0,86; $p=0,0777$); рис. 5.

В группе PD-L1(+) пациенток обновленные данные выглядели следующим образом: 25,0 мес в группе с иммунотерапией и 18,0 без нее (отношение рисков 0,71). Таким образом, разница в медиане ОВ в конкретной группе пациенток с экспрессией PD-L1 составила 7 мес (рис. 6).

Заключение

Возвращаясь к результатам исследования Impassion130, интересно отметить, что у большинства пациенток, у которых отмечался позитивный уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках, отмечалась также экспрессия и на опухолевых клетках [28].

При этом PD-L1 экспрессия на иммунных клетках коррелировала с числом CD8+ Т-лимфоцитов. Оба фактора в совокупности ассоциировались с увеличением медианы ОВ и безрецидивной выживаемости.

Результаты этого исследования позволили одобрить к применению и зарегистрировать комбинацию атезолизумаба с наб-паклитакселом в 1-й линии лечения при местнораспространяющемся ТНРМЖ или мТНРМЖ при наличии экспрессии PD-L1 не менее 1% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли.

Возможно, полученные данные не являются столь впечатляющими, как достижения в других подтипах РМЖ, однако, как уже было сказано, ТНРМЖ был и остается наиболее

агрессивным подтипом, для которого до последнего времени единственным вариантом терапии являлась ХТ, и достижение таких результатов является своего рода прорывом. Ключевой вывод, который, на наш взгляд, стоит сделать из исследования Impassion130, – важно правильно выбирать подгруппу пациенток, которые могут выиграть от применения иммунотерапии. Из результатов исследования становится очевидно, что экспрессия PD-L1 является благоприятным предиктором ответа на атезолизумаб. Однако также возникает и ряд вопросов. Как именно оценивать экспрессию PD-L1? Нужно ли оценивать PD-L1 на иммунных или опухолевых клетках? Является ли именно наб-паклитаксел идеальным компаньоном к применению ингибиторов контрольных точек иммунитета? На эти и многие другие вопросы позволят ответить новые клинические исследования, которые уже проводятся или только запланированы.

Учитывая, что пациенты с PD-L1(–) опухолями все еще могут выигрывать от назначения ингибиторов контрольных точек иммунитета, экспрессия PD-L1 должна использоваться скорее для выделения подгруппы пациентов, которые с большей вероятностью получат больше пользы от назначения этих препаратов, чем для того, чтобы отвергать данный вид лечения у пациенток [29].

Возможно, нам нужно больше потенциальных биомаркеров (помимо оценки экспрессии PD-L1 и количества TILs), которые помогли бы предсказывать эффективность иммунотерапии у пациенток с ТНРМЖ, например генетический портрет, уровень мутационной нагрузки опухоли, микросателлитная нестабильность и мутации в генах репарации ДНК.

Очень важно выбрать именно ту группу пациенток, которая может выиграть от назначения иммунотерапии. Отыскав такую когорту пациенток, мы можем значимо продлить их жизнь и рассчитывать на стойкий и длительный ответ [30].

Длительное время при РМЖ с тройным негативным фенотипом единственным вариантом системной терапии оставалась ХТ, назначение которой носило эмпирический характер. ОВ больных с мТНРМЖ составляла немногим более 18 мес. Результаты же исследования Impassion130 демонстрируют нам возможность перешагнуть 2-годовой порог жиз-

ни для этих пациентов, при этом позволяют нам не только выделить «таргетную» популяцию [больные с PD-L1(+) опухолками], но и получить в арсенал «таргетный» вариант терапии – комбинацию атезолизумаба с наб-паклитаксолом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov* 2019; 9 (2): 176–98.
- Carey L, Dees E, Sawyer L et al. The triple-negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329–334.
- Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 847–56.
- Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol* 2016; 17: e542–51.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–3.
- Criscitiello C, Esposito A, Trapani D et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 50: 205–7.
- Loi S, Drubay D, Adams S et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37 (7): 559–69.
- Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest* 2013; 123 (7): 2873–92.
- Melichar B, Studentova H, Kalabova H et al. Predictive and Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy. *Anticancer Res March* 2014; 34 (3): 1115–25.
- Ali H, Provenzano E, Dawson S et al. Association between CD8⁺ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *Ann Oncol* 2014; 25 (8): 1536–43.
- Miyashita M, Sasano H, Tamaki K et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ and FOXP3⁺ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 124.
- Adams S, Gray R, Demaria S et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 2959–66.
- Loi S, Drubay D, Adams S et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37: 559–69.
- Ruffel B, Au A, Rugo H et al. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2796–801.
- Andre F, Dieci M, Dubsky P et al. Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (1): 28–33.
- Beckers RK, Selinger CI, Vilain R et al. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome. *Histopathology* 2016; 69: 25–34.
- Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 361–70.
- Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Hum Pathol* 2016; 47: 52–63.
- Kwa MJ, Adams S. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): where to go from here. *Cancer* 2018; 124: 2086–103.
- Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Med* 2019; 17 (1): 90.
- Emens L, Braiteb F, Cassier P et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium. December 9–13, 2014. San Antonio, TX.
- Loi S. Host Antitumor Immunity Plays a Role in the Survival of Patients With Newly Diagnosed Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 2935–7.
- Nanda R, Chow L, Dees E et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. 2014; San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
- Emens L, Braiteb F, Cassier P et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2015; 75 (Suppl. 9): abstr PD1–6.
- Emens L. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (3): 511–20.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–21.
- Schmid P, Adams S, Rugo H et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol* 2019; 27 (suppl; abstr 1003).
- Emens L, Loi S, Rugo H et al. Abstract GS1-04: IMpassion130: efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2019; 79: GS1–04.
- Ribas A, Hu-Lieskova S. What does PD-L1 positive or negative mean? *J Exp Med* 2016; 213: 2835–40.
- Schmidt P, Cruz C, Braiteb F et al. Abstract 2986: Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. *Cancer Res* 2017 (77; 13 Suppl.): 2986.

Информация об авторах / Information about the authors

Гречухина Катерина Сергеевна – мл. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф. РАН, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Katerina S. Grechukhina – Junior Researcher, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>

Ludmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Professor of RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

Предсказательная ценность цифровой маммографии, ультразвукового исследования и их комбинации в диагностике раннего рака молочной железы

Г.С. Алиева¹, Г.Т. Корженкова¹, И.В. Колядина^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ irinakolyadina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Оценить предсказательную ценность цифровой маммографии, ультразвукового исследования (УЗИ) и комбинации данных методов в диагностике раннего рака молочной железы – РМЖ (карцином in situ и инвазивных опухолей размерами до 1,0 см).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 110 пациенток, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по поводу раннего РМЖ (протоковой карциномы in situ, дольковой карциномы in situ, а также инвазивного РМЖ с размером опухоли не более 1,0 см с отсутствием регионарного или системного поражения). Всем пациенткам выполнены маммография с оцифровкой изображения в двух проекциях, при необходимости – с прицельным увеличением, а также УЗИ молочных желез с использованием В-режима, режима доплерографии и эластографии. Анализировалась частота установления различных категорий BI-RADS по данным маммографии и УЗИ, оценивались плотность ткани молочных желез, наличие узловых образований, кальцинатов, их рентгенологические характеристики, частота ложноотрицательных результатов маммографии и УЗИ молочных желез, рентгенологические характеристики и причины получения ложноотрицательных результатов обследования. Исследуемая группа при анализе результатов маммографии и УЗИ была разделена на 2 подгруппы: пациентки, которым на основании данных обследования установлен точный диагноз РМЖ (BI-RADS 5), и пациентки, у которых изменения молочных желез не были трактованы однозначно как злокачественные (BI-RADS 0–4). Статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS 20.0, статистически достоверными различия считались при достижении $p < 0,05$.

Результаты. Категория BI-RADS 5 была установлена на основании данных маммографии у 80 (75,5%) больных, у 9 (8,5%) – BI-RADS 4, в остальных случаях категория BI-RADS трактовалась после выполнения маммографии как 0–3. Диагноз РМЖ (BI-RADS 5) значимо чаще устанавливался по сравнению с BI-RADS 4 при низкой плотности ткани молочной железы (82,6% vs 50% случаев, $p = 0,004$), при наличии узловых образований молочной железы (70% vs 7,7%, $p < 0,0001$), наличии кальцинатов (68,8% vs 30,7%, $p = 0,002$) и при злокачественных характеристиках микрокальцинатов (52,7% vs 25%, $p = 0,002$). На основании данных УЗИ у 78 (73,6%) пациенток была установлена категория BI-RADS 5 и у 28 (26,4%) – BI-RADS 0–4. Наиболее патогномичными ультразвуковыми признаками раннего РМЖ в исследуемой группе были: наличие образования неправильной формы с нечеткими неровными границами непараллельной ориентации, гипоехогенной структуры с экзогенным ореолом, акустической тенью и диффузными сосудистыми изменениями. У 8 из 26 пациенток, которым после выполнения только маммографии категория BI-RADS трактовалась как 0–4, дополнительное выполнение УЗИ повысило категорию BI-RADS до 5. Факторами, позволившими поставить корректный рентгенологический диагноз, были следующие: неправильная форма образования, нечеткие неровные контуры, гипоехогенная структура, непараллельная ориентация, наличие экзогенного ореола образования и наличие акустической тени.

Выводы. Комбинация маммографии и УЗИ позволила увеличить вероятность выявления злокачественного новообразования молочной железы и повысить частоту трактовки выявленной патологии как BI-RADS 5 с 75,5 до 83%. При этом частота выявления категории BI-RADS 4–5 повысилась с 85,6 до 93,5%. Оправданность использования данной комбинации диагностических методов в рамках скрининга в России возможно оценить в рамках более крупного исследования и после проведения анализа экономической эффективности.

Ключевые слова: протоковый рак in situ, дольковый рак in situ, микрокарциномы молочной железы, ранняя диагностика, маммография, ультразвуковая диагностика, BI-RADS, ошибки рентгенологической диагностики раннего рака молочной железы.

Для цитирования: Алиева Г.С., Корженкова Г.Т., Колядина И.В. Предсказательная ценность цифровой маммографии, ультразвукового исследования и их комбинации в диагностике раннего рака молочной железы. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 38–45. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190550

Original Article

The predictive value of digital mammography, breast ultrasound and their combination in the diagnosis of early breast cancer

Gunel S. Alieva¹, Galina T. Korzhenkova¹, Irina V. Kolyadina²

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ irinakolyadina@yandex.ru

Abstract

Aim. To assess the predictive value of digital mammography, breast ultrasound and a combination of these methods in the diagnosis of early breast cancer – BC (carcinomas in situ and invasive tumors up to 1.0 cm in size).

Outcomes and methods. We retrospectively reviewed clinical records of 110 patients of the FSBI “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia Federation who were examined and treated for early BC (ductal carcinoma in situ, lobular carcinoma in situ, and invasive breast cancer no larger than 1.0 cm in size without regional or systemic tumor spreading). All patients were examined using digital mammography across two projections, with targeted magnification if it was necessary, as well as breast ultrasound with B-mode, Doppler ultrasound and elastography. We analyzed a frequency of establishing various BI-RADS categories according to data of mammography and breast ultrasound. We also assessed breast tissue density, a presence of nodules and calcifications and their radiological characteristics, as well as a frequency of false-negative results of mammography and breast ultrasound, their radiological characteristics, and causes of obtaining the false-negative results. According to the data of mammography and breast ultrasound, the study group was divided into 2 subgroups: patients who were diagnosed with BC (BI-RADS 5) and patients with changes in the breast which were not clearly interpreted as malignant (BI-RADS 0–4). Statistical analysis was carried out using the SPSS 20.0 program; differences were considered statistically significant with $p < 0.05$.

Results. According to the data of mammography, BI-RADS category 5 and 4 were determined in 80 (75.5%) and 9 (8.5%) patients, respectively; in other cases, the findings were interpreted as BI-RADS category 0–3. BC diagnosis (BI-RADS 5) was established significantly more often compared to BI-RADS 4 at a low breast tissue density (82.6% vs 50%, $p = 0.004$), the presence of breast nodules (70% vs 7.7%, $p < 0.0001$) and calcifications (68.8% vs 30.7%, $p = 0.002$) and malignant changes in the microcalcifications (52.7% vs 25%, $p = 0.002$). According to the data of breast ultrasound, BI-RADS category 5 and 0–4 were determined in 78 (73.6%) and 28 (26.4%) patients, respectively. The most pathognomonic ultrasound signs of early BC in the study group included: the presence of irregular hypoechoic masses with uneven not circumscribed margin, of non-parallel orientation, with an echogenic halo, acoustic shadowing and diffuse vascular changes. In 8 out of 26 patients whose BI-RADS category, based on mammography data only, was interpreted as 0–4, additional breast ultrasound increased the BI-RADS category to 5. The findings that allowed to establish a correct radiological diagnosis were: irregular shape of masses, uneven not circumscribed margin, hypoechoic structure, non-parallel orientation, presence of an echogenic halo and acoustic shadowing.

Conclusions. The combination of mammography and breast ultrasound increased the likelihood of the identification of malignant breast neoplasms and increased the frequency of interpretation of the revealed findings as BI-RADS category 5 from 75.5 to 83%. Along with this, the frequency of determining BI-RADS category 4–5 increased from 85.6 to 93.5%. The rationale of using this combination of diagnostic methods for screening BC in Russia can be assessed by conducting a larger study and after an analysis of its economic efficiency.

Key words: ductal carcinoma in situ, lobular carcinoma in situ, breast microcarcinomas, early diagnosis, mammography, breast ultrasound, BI-RADS, errors in radiological diagnosis of early breast cancer.

For citation: Alieva G.S., Korzhenkova G.T., Kolyadina I.V. The predictive value of digital mammography, breast ultrasound and their combination in the diagnosis of early breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 38–45. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190550

Актуальность

Выявление ранних форм рака молочной железы (РМЖ) – чрезвычайно важная задача на пути к снижению смертности от данного заболевания [1, 2]. Однако именно при малых размерах опухолей своевременная диагностика заболевания связана с наибольшими сложностями ввиду отсутствия четких рентгенологических критериев злокачественности процесса [3]. Основной метод профилактического обследования – маммография – имеет точность до 80% и позволяет у ряда пациенток выявить даже непальпируемые новообразования на основании косвенных признаков – микрокальцинатов, изменения архитектоники тканей и т.д. Но даже в экспертных центрах с качественным оборудованием и подготовленным персоналом возможно получение ложноотрицательных результатов [2, 3]. Наибольшие

сложности в диагностике опухолевой патологии возникают у пациенток с высокой плотностью молочных желез, наличием предшествующей биопсии по поводу доброкачественного образования, а также у пациенток молодого возраста и у женщин, получающих заместительную гормональную терапию [4–6].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез редко используется как самостоятельный метод диагностики, однако включение данного метода вместе с маммографией в алгоритм обследования женщин позволяет существенно увеличить эффективность обследования [7]. В то же время необходимо выделить когорту пациенток, для которых метод УЗИ будет иметь наибольшую ценность. В связи с этим целью данного исследования были оценка эффективности добавления УЗИ в качестве метода-партнера к стандартной маммогра-

Таблица 1. Маммографические характеристики раннего РМЖ в зависимости от установленной категории BI-RADS
Table 1. Mammographic characteristics of early breast cancer (BC) according to the established BI-RADS category

Характеристика	BI-RADS 5 (n=80)		BI-RADS 0–4 (n=26)		p
	абс.	%	абс.	%	
Наличие деформации ткани молочной железы	3	3,8	0		0,574
Изменения подкожной жировой клетчатки	1	1,3	0		1
Инфильтрация подкожных тканей	2	2,6	0		0,718
Плотность ткани молочной железы					
<25%	21	26,3	5	19,2	0,004
25–50%	45	56,3	8	30,8	
50–75%	11	13,8	7	26,9	
>75%	3	3,8	6	23,1	
Архитектоника молочных желез					
Изменение архитектоники тканей молочной железы	7	8,8	6	23,1	0,08
Изменения структуры ткани молочной железы	7	8,8	5	19,2	0,218
Асимметрия плотности ткани молочной железы	1	1,3	2	7,7	0,148
Наличие узлового образования					
Наличие узлового образования в молочной железе	56	70	2	7,7	<0,0001
Неправильная форма образования	51	91,1	1	50	0,198
Наличие кальцинатов					
Нет	25	31,3	18	69,2	0,002
Единичные	17	21,3	1	3,8	
Множественные	38	47,5	7	26,9	
Распределение кальцинатов					
Не указано	15	27,3	0		0,111
Рассеянное	9	16,4	1	12,5	
Региональное	5	9,1	0		
Сгруппированное	19	34,5	3	37,5	
Линейное	1	1,8	1	12,5	
Сегментарное	6	10,9	3	37,5	
Вид кальцинатов					
Доброкачественные	20	36,4	1	12,5	0,002
Промежуточные	6	10,9	5	62,5	
Злокачественные	29	52,7	2	25	
Наличие микрокальцинатов					
Нет	43	53,8	20	76,9	0,259
На фоне узла	5	6,3	0		
Вокруг узла	3	3,8	1	3,8	
Вне узла	28	35	5	19,2	
Вся железа	1	1,3	0		

фии в когорте пациенток с ранним РМЖ, а также выделение факторов, влияющих на корректную постановку диагноза на основании данных маммографии и УЗИ.

Материалы и методы

Нами выполнен ретроспективный анализ историй болезни 110 пациенток, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по поводу раннего РМЖ. В анализ включались пациентки с неинвазивным РМЖ (протоковой карциномой *in situ*, дольковой карциномой *in situ*), а также с инвазивным РМЖ с размером опухоли не более 1,0 см (T1a–b) с отсутствием регионарного или системного поражения. После проведенного обследования и верификации диагноза всем больным выполнены радикальная операция и морфологическое исследование удаленной опухоли.

Маммография проводилась на маммографических аппаратах фирмы Siemens Mammomat 3000 с оцифровкой изобра-

жения CR-система фирмы Carestream Health и полноформатных цифровых маммографических системах Siemens Mammomat Inspiration. Молочная железа помещалась в кассетодержатель, производилась ее постепенная компрессия до уровня, необходимого для получения изображений должного качества. Во всех случаях использовалось как минимум две проекции во время маммографии: прямая краниокаудальная и косая медиолатеральная. Дополнительно на усмотрение врача выполнялись прицельные снимки. УЗИ выполнялось на аппарате Siemens Acuson S2000 с использованием режимов: В-режима, режима доплерографии, эластографии. Всем пациенткам выполнялось определение маммографии и УЗИ категории BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), согласно общепринятым критериям к оценке. Анализировалась частота установления различных категорий BI-RADS по данным маммографии и УЗИ, оценивались плотность ткани молочных желез, наличие узловых образований, кальцинатов, их рентгенологические характеристики, частота ложноотрицательных результатов маммографии и УЗИ

Таблица 2. УЗ-характеристики раннего РМЖ в зависимости от установленной категории BI-RADS
 Table 2. Ultrasound characteristics of early breast cancer according to the established BI-RADS category

Характеристика	BI-RADS 5 (n=78)		BI-RADS 0–4 (n=28)		p
	абс.	%	абс.	%	
Структура					
Гомогенная на фоне жировой ткани	22	28,2	7	25	0,725
Гомогенная на фоне фиброзно-железистой ткани	37	47,4	12	42,9	
Гетерогенная	19	24,4	9	32,1	
Форма					
Не определена	3	3,8	20	71,4	<0,0001
Округлая	6	7,7	2	7,1	
Овальная	1	1,3	2	7,1	
Дольковая	0		1	3,6	
Неправильная	68	87,2	3	10,7	
Границы					
Не определены	3	3,8	20	71,4	<0,0001
Четкие ровные	0		3	10,7	
Четкие неровные	3	3,8	1	3,6	
Нечеткие ровные	1	1,3	0		
Нечеткие неровные	41	52,6	1	3,6	
Скрытые	24	30,8	2	7,1	
Неотчетливые нечеткие	5	6,4	0		
Неотчетливые зубчатые	1	1,3	0		
Неотчетливые мелкодольчатые	0		1	3,6	
Ориентация					
Не определена	7	9	20	71,4	<0,0001
Параллельная	0		4	14,3	
Непараллельная	71	91	4	14,3	
Разделение границ					
Не определено	18	22,8	24	85,7	<0,0001
Четкое	0		2	7,1	
С экзогенным ореолом	60	76,9	2	7,1	
Эхогенность					
Не определена	5	6,4	20	71,4	<0,0001
Анэхогенное	2	2,6	1	3,6	
Гиперэхогенное	1	1,3	1	3,6	
Смешанное	5	6,4	2	7,1	
Гипоэхогенное	65	83,3	4	14,3	
Дистальные характеристики					
Нет изменений	12	15,4	21	75	<0,0001
Заднее усиление сигнала	0		1	3,6	
Акустическая тень	61	78,2	3	10,7	
Смешанная картина	5	6,4	2	7,1	
Окружающие ткани					
Без изменений	63	80,8	19	67,9	0,243
Изменения протоков	1	1,3	2	7,1	
Изменения архитектоники ткани	11	14,1	7	25	
Утолщение кожи	1	1,3	0		
Втяжение/неровность кожи	2	2,6	0		
Сосудистые изменения					
Нет	12	15,4	21	75	<0,0001
Единичные	5	6,4	2	7,1	
По контуру узлового образования	1	1,3	2	7,1	
Диффузные	60	76,9	3	10,7	

Таблица 3. УЗ-характеристики больных ранним РМЖ с категорией BI-RADS 0–4 по данным маммографии
Table 3. Ultrasound characteristics of patients with early breast cancer with BI-RADS category 0–4 according to mammography

Характеристика	BI-RADS 5 (n=8)		BI-RADS 0–4 (n=18)		p
	абс.	%	абс.	%	
Структура					
Гомогенная на фоне жировой ткани	0		5	27,8	0,062
Гомогенная на фоне фиброзно-железистой ткани	7	87,5	7	38,9	
Гетерогенная	1	12,5	6	33,3	
Форма					
Не определена	0		11	61,1	0,008
Округлая	1	12,5	1	5,6	
Овальная	0		2	11,1	
Дольковая	0		1	5,6	
Неправильная	7	87,5	3	16,7	
Границы					
Не определены	0		11	61,1	0,027
Четкие ровные	0		2	11,1	
Четкие неровные	1	12,5	1	5,6	
Нечеткие неровные	2	25	1	5,6	
Скрытые	2	25	2	11,1	
Неотчетливые нечеткие	2	25	0		
Неотчетливые зубчатые	1	12,5	0		
Неотчетливые мелкодольчатые	0		1	5,6	
Ориентация					
Не определена	0		11	61,1	0,001
Параллельная	0		3	16,7	
Непараллельная	8	100	4	22,2	
Разделение границ					
Не определено	2	25	14	77,8	0,005
Четкое	0		2	11,1	
С экзогенным ореолом	6	75	2	11,1	
Эхогенность					
Не определена	0		11	61,1	0,004
Гиперэхогенное	0		1	5,6	
Смешанное	0		2	11,1	
Гипоэхогенное	8	100	4	22,2	
Дистальные характеристики					
Нет изменений	1	12,5	12	66,7	0,027
Заднее усиление сигнала	0		1	5,6	
Акустическая тень	6	75	3	16,7	
Смешанная картина	1	12,5	2	11,1	
Окружающие ткани					
Без изменений	6	75	9	50	0,407
Изменения протоков	0		2	11,1	
Изменения архитектоники ткани	2	25	7	38,9	
Сосудистые изменения					
Нет	3	37,5	11	61,1	0,652
Единичные	1	12,5	2	11,1	
По контуру узлового образования	1	12,5	2	11,1	
Диффузные	3	37,5	3	16,7	

молочных желез, рентгенологические характеристики и причины получения ложноотрицательных результатов обследования. Исследуемая группа при анализе результатов маммографии и УЗИ была разделена на 2 подгруппы: паци-

ентки, которым на основании данных обследования установлен точный диагноз РМЖ (BI-RADS 5), и пациентки, у которых изменения молочных желез не были трактованы однозначно как злокачественные (BI-RADS 0–4).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., Чикаго, США). Для изучения параметрических и непараметрических критериев использовались χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность или критерий Фишера при малых выборках и критерий Манна–Уитни соответственно. Использовались таблицы сопряжения 2×2. Статистически достоверными различия считались при достижении $p < 0,05$, при этом всегда использовался двухсторонний p . Во всех случаях использовался 95% доверительный интервал.

Результаты

Из 110 пациенток, подходивших под критерии включения, у 4 диагноз РМЖ не подтвердился данными морфологического исследования удаленной опухоли; в дальнейший анализ включены 106 пациенток с верифицированным ранним РМЖ.

Категория BI-RADS 5 была установлена на основании данных маммографии у 80 (75,5%) больных, у 9 (8,5%) – BI-RADS 4, в остальных случаях категория BI-RADS трактовалась после выполнения маммографии как 0–3. Диагноз РМЖ (BI-RADS 5) значимо чаще устанавливался по сравнению с BI-RADS 4 при низкой плотности ткани молочной железы (82,6% vs 50% случаев, $p = 0,004$), при наличии узловых образований молочной железы (70% vs 7,7%, $p < 0,0001$), наличии кальцинатов (68,8% vs 30,7%, $p = 0,002$) и при злокачественных характеристиках микрокальцинатов (52,7% vs 25%, $p = 0,002$). По рентгенологической картине среди доброкачественных кальцинатов преобладали округлые – в 18 случаях (87,5%); среди промежуточных – аморфные, нечеткие – у 9 (81,8%) пациенток; среди злокачественных – плеоморфные – у 13 (41,9%) пациенток, в виде битого камня – у 8 (25,8%) и линейные ветвящиеся – у 4 (12,9%) пациенток. Общая характеристика данных маммографии в исследуемой группе представлена в табл. 1.

Также всем пациенткам выполнено УЗИ молочных желез. На основании данных УЗИ у 78 (73,6%) пациенток была установлена категория BI-RADS 5 и у 28 (26,4%) – BI-RADS 0–4. Наиболее патогномичными ультразвуковыми (УЗ) признаками раннего РМЖ в нашей исследуемой группе были: наличие образования неправильной формы с нечеткими неровными границами непараллельной ориентации, гипоэхогенной структуры с эхогенным ореолом, акустической тенью и диффузными сосудистыми изменениями. Результаты УЗИ суммированы в табл. 2.

Важно отметить, что у 26 пациенток после выполнения маммографии категория BI-RADS трактовалась как 0–4, а выполнение УЗИ позволило повысить категорию BI-RADS до 5 восьми пациенткам. Мы проанализировали характер рентгенологических изменений у данных больных и выявили характерные УЗ-признаки, позволившие точно установить рентгенологический диагноз на предоперационном этапе: неправильная форма образования, нечеткие неровные контуры, гипоэхогенная структура, непараллельная ориентация, наличие эхогенного ореола образования и акустической тени. Подробная характеристика этой исследуемой подгруппы представлена в табл. 3.

Таким образом, добавление УЗИ к маммографии в нашем исследовании позволило повысить частоту выявления BI-RADS категории 5 с 75,5 до 83%. При этом частота выявления категории BI-RADS 4–5 повысилась с 85,6 до 93,5%.

Среди 7 пациенток с верифицированным ранним РМЖ, у которых категории BI-RADS 4–5 не были установлены ни по данным маммографии, ни по данным УЗИ, плотность ткани молочных желез не превышала 75% и были отмечены следующие признаки: нарушение архитектоники и тягистость ткани молочной железы – у 2 пациенток, асимметрия плотности ткани молочной железы – 1, единичные округлые рассеянные кальцинаты доброкачественного типа – 1, узловое образова-

Рис. 1. Результат маммографии; на фоне высокой плотности молочной железы на прицельном снимке определяется зона нарушения архитектоники (BI-RADS 0).
Fig. 1. The data of mammography; on the targeted image, along with a high breast density, a focus of altered architectonics (BI-RADS 0) is identified.

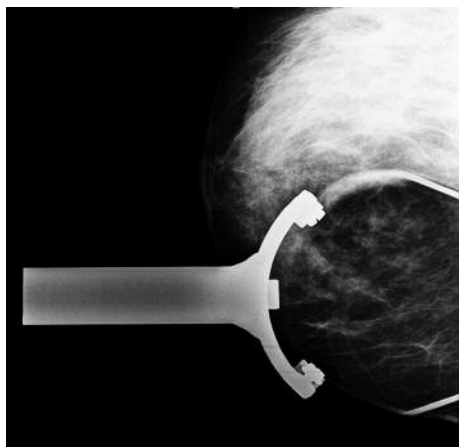


Рис. 2. Результат УЗИ; определяется узловое образование неправильной формы, с нечеткими неровными контурами, гипозоногенной структуры, непараллельной ориентации (BI-RADS V); стрелкой указано новообразование.
Fig. 2. The data of breast ultrasound; a hypoechoic nodule of irregular shape, uneven not circumscribed, of non-parallel orientation (BI-RADS V) is revealed; the arrow indicates the neoplasm.

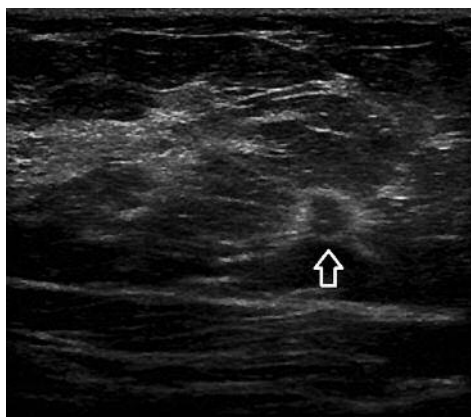
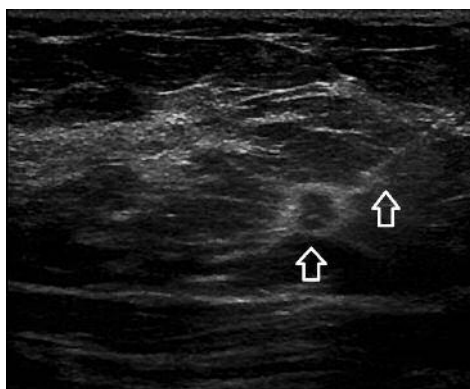


Рис. 3. Результат core-биопсии новообразования молочной железы под УЗ-навигацией; стрелками указан ход биопсийной иглы.
Fig. 3. The data of ultrasound-guided core needle biopsy of a breast neoplasm; the arrows show the biopsy needle movement.



ние округлой формы – 1, еще в 2 случаях патологические изменения по данным маммографии и УЗИ отсутствовали.

Клинический пример

Пациентка 43 лет, при маммографии на фоне высокой плотности молочной железы на прицельном снимке

определяется зона нарушения архитектоники (BI-RADS 0); рис. 1.

При УЗИ определяется узловое образование неправильной формы, с нечеткими неровными контурами, гипозоногенной структуры, непараллельной ориентации (BI-RADS V); рис. 2 (стрелкой указано новообразование).

Выполнена core-биопсия новообразования молочной железы под УЗ-навигацией, верифицирован инвазивный РМЖ неспецифического типа (рис. 3, стрелками указан ход биопсийной иглы).

Обсуждение и выводы

В нашем исследовании продемонстрирована эффективность добавления УЗИ к маммографии при обследовании пациенток с подозрением на ранний РМЖ. Также проанализированы факторы, которые способствуют постановке корректного диагноза при маммографии и УЗИ.

Схожие с нашими результаты уже были ранее опубликованы в литературе [3, 7]. Так, в Японии было проведено крупное рандомизированное контролируемое исследование J-Start с участием 72 998 пациенток, в котором продемонстрировано преимущество дополнения УЗИ к маммографии. Использование комбинации диагностических методов позволило достоверно повысить число выявленных случаев РМЖ – со 117 (0,32%) до 184 (0,5%); $p=0,0003$ [7].

В исследовании H. Dong и соавт. при профилактическом обследовании у 31 918 пациенток выявлено 99 случаев РМЖ, при этом 84 (84,8%) выявлены только при маммографии, а при комбинации маммографии и УЗИ выявлено 94 (95%) случаев заболевания [8]. По данным систематического обзора Health Quality Ontario добавление УЗИ к маммографии позволяет дополнительно выявить от 2,3 до 5,9 случая РМЖ на 1 тыс. обследованных женщин [9].

В то время как во многих исследованиях плотность молочных желез определена как основной фактор, затрудняющий диагностику РМЖ [4], в нашей исследуемой группе этот фактор не оказал значимого влияния на полученные результаты. Исследования последних лет также ставят под сомнение влияние плотности молочной железы на результаты маммографии. Так, на основании анализа 22 055 скрининговых маммограмм E. Honig и соавт. установили, что только качество рентгенологического оборудования и наличие предшествующей биопсии влияли на вероятность корректной постановки диагноза [10].

Наше исследование, проведенное в научном учреждении, включало пациенток, у которых уже имелись предшествующее обследование и подозрение на РМЖ. Из-за данной селекции наша исследуемая группа может отличаться от группы пациентов, у которых ранний РМЖ выявляют в условиях рутинного скрининга. Мы использовали только категорию BI-RADS 5 как критерий корректной диагностики, в то время как в реальной клинической практике постановка категории BI-RADS 4 имеет схожее клиническое значение и также обозначает необходимость морфологической верификации диагноза. Однако использованное нами деление позволяет более детально охарактеризовать наблюдения, в которых рентгенолог не смог поставить однозначный диагноз у пациенток с наличием заболевания. Кроме того, при пересмотре различными специалистами снижение категории BI-RADS 4 может повлечь отсутствие верификации диагноза и отсрочку лечения. Преимуществом нашей работы является детальная характеристика как маммографии, так и УЗ-картины раннего РМЖ на основании анализа репрезентативной исследуемой группы. Такое количество случаев раннего РМЖ возможно выявить в условиях скрининга только после обследования нескольких десятков тысяч больных.

Таким образом, в нашей работе продемонстрирована целесообразность добавления УЗИ к маммографии при обследовании больных ранним РМЖ. Оправданность использования данной комбинации диагностических методов в рамках скрининга в России возможно оценить в рамках более крупного исследования и после проведения анализа экономической эффективности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы. Рос. онкол. журн. 2015; 20 (1): 42–6.
[Kolyadina I.V., Poddubnaia I.V., Komov D.V. Screening of breast cancer: world experience and perspectives. Ros. onkol. zhurn. 2015; 20 (1): 42–6 (in Russian).]
2. Колядина И.В., Поддубная И.В., Ван Д.В.С. и др. Хирургическое лечение «раннего» рака молочной железы: что изменилось? (Опыт международного сотрудничества). Сиб. онкол. журн. 2013; 2: 67–71.
[Kolyadina I.V., Poddubnaia I.V., Van D.V.S. et al. Surgical treatment of "early" breast cancer: what has changed? (Experience of international cooperation). Sib. onkol. zhurn. 2013; 2: 67–71 (in Russian).]
3. Колядина И.В., Комов Д.В., Поддубная И.В. и др. Клиническая семиотика и предоперационная хирургическая диагностика рака молочной железы I стадии. Рос. онкол. журн. 2013; 4: 17–20.
[Kolyadina I.V., Komov D.V., Poddubnaia I.V. et al. Clinical semiology and preoperative surgical diagnosis of breast cancer I stage. Ros. onkol. zhurn. 2013; 4: 17–20 (in Russian).]
4. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. J Natl Cancer Inst 2000; 92 (13): 1081–7.
5. Nelson HD, O'Meara ES, Kerlikowske K et al. Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data. Ann Intern Med 2016; 164 (4): 226–35.
6. Holm J, Humphreys K, Li J et al. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density. J Clin Oncol 2015; 33 (9): 1030–7.
7. Obuchi N, Suzuki A, Sobue T et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387 (10016): 341–8.
8. Dong H, Huang Y, Song F et al. Improved Performance of Adjunctive Ultrasonography After Mammography Screening for Breast Cancer Among Chinese Females. Clin Breast Cancer 2018; 18 (3): e353–e61.
9. Ontario HQ. Ultrasound as an adjunct to mammography for breast cancer screening: a health technology assessment. Ontario Health Technology Assessment Series 2016; 16 (15): 1.
10. Honig EL, Mullen LA, Amir T et al. Factors Impacting False Positive Recall in Screening Mammography. Academic Radiology 2019.

Информация об авторах / Information about the authors

Алиева Гюнель Сабировна – врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: gunel.s.alieva@gmail.com

Корженкова Галина Петровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Gunel S. Alieva – radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: gunel.s.alieva@gmail.com

Galina T. Korzhenkova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

Эффективность неоадъювантной химиотерапии и выживаемость у пациентов старшей возрастной группы с трижды негативным раком молочной железы II–III стадий

О.О. Гордеева^{✉1}, И.В. Колядина^{1,2}, Л.Г. Жукова³, И.П. Ганьшина¹, Д.В. Комов¹, А.А. Мещеряков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

✉helga.stolz@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ) является наиболее агрессивным подтипом среди всех видов РМЖ. При раннем и местно-распространенном ТНРМЖ адекватно и своевременно проведенная неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) определяет дальнейший прогноз заболевания. Пациенты старше 60 лет представляют собой особую подгруппу, однако ранее она не была отдельно рассмотрена.

Цель. Определить эффективность НАХТ и выживаемость у пациентов пожилого возраста с ТНРМЖ II–III стадий.

Материалы и методы. С 2014 г. 92 пациентки с гистологически верифицированным ранним и местно-распространенным ТНРМЖ получили лечение в объеме НАХТ с последующим хирургическим лечением ± адъювантной терапией. НАХТ проводилась по следующей схеме: цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, паклитаксел 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни, курс каждые 28 дней, до 6 курсов. После завершения НАХТ пациенткам проводилось оперативное вмешательство с последующей оценкой степени лечебного патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах. В дальнейшем проводился корреляционный анализ между клиническими характеристиками и степенью лечебного патоморфоза.

Результаты. Проанализированы данные 92 пациенток, 22 (23,9%) из которых – пациентки старшей возрастной группы. На момент установки диагноза у больных старше 60 лет отмечено большее вовлечение регионарных лимфоузлов (N3: 40,9% vs 20,0%, $p < 0,05$). Пациентки старше 60 лет достоверно реже получали весь объем запланированной НАХТ (65,7% vs 22,7%, $p < 0,05$). Это может быть связано со значимо более частой токсичностью: нефропатией (54,5% vs 17,1%, $p < 0,05$) и полинейропатией (22,7% vs 17,1%, $p = 0,054$). Отмечена меньшая частота достижения полного клинического (28,6% vs 41,4%, $p = 0,654$) и полного патоморфологического ответа (51,6% vs 71,7%, $p < 0,05$), что может быть связано как с поздним выявлением заболевания, так и с неполным объемом НАХТ. У пациенток старше 60 лет чаще регистрировались локальное прогрессирование (45,5% vs 22,9%, $p < 0,05$), а также висцеральные метастазы (36,4% vs 17,1%, $p < 0,05$). У пациенток старше 60 лет также отмечена худшая выживаемость (как безрецидивная, так и общая, $p < 0,05$). Нами также получены данные о различных паттернах метастазирования у пациентов разных возрастных групп: преимущественное поражение центральной нервной системы (50%) для пациентов моложе 60 лет и поражение печени (40%) для пациентов 60 лет и старше.

Выводы. Результаты нашего анализа свидетельствуют о существенных различиях в эффективности, переносимости и отдаленных результатах лечения пациенток старшей возрастной группы, что требует пересмотра взглядов на течение заболевания у пациенток старше 60 лет.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, пожилой возраст, неоадъювантная химиотерапия, полный патоморфоз, прогноз при тройном негативном раке молочной железы.

Для цитирования: Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность неоадъювантной химиотерапии и выживаемость у пациентов старшей возрастной группы с трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 46–51. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190477

Original Article

The efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival in older patients with stages II to III triple-negative breast cancer

Olga O. Gordeeva^{✉1}, Irina V. Kolyadina^{1,2}, Liudmila G. Zhukova³, Inna P. Gan'shina¹, Dmitrii V. Komov¹, Andrei A. Meshcheriakov¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia

✉helga.stolz@yandex.ru

Abstract

Background. Breast cancer (BC) maintains the leading position in the structure of the morbidity and mortality from malignancies. Triple-negative BC (TNBC) is the most aggressive subtype among all types of BC. The adequate and timely initiation of neoadjuvant chemotherapy (NAC) determines the further prognosis of the disease in case of early and locally advanced TNBC. Patients over 60 years old are the special subgroup, but it has not been previously considered separately.

Aim. To determine the efficacy of NAC and survival in elderly patients with stages II to III TNBC.

Materials and methods. Since 2014, 92 patients with histologically verified early and locally advanced TNBC have received NAC, followed by surgery ± adjuvant therapy. NAC was conducted under the following scheme: cisplatin 75 mg/m² on day 1, paclitaxel 80 mg/m² on days 1, 8 and 15 of 28-day cycle, for six cycles. After the end of NAC, patients underwent surgery and a follow-up assessment of the degree of therapeutic pathomorphism in the primary tumor and regional lymph nodes. Further on, the correlation analysis was carried out between clinical characteristics and the degree of therapeutic pathomorphism.

Results. We analyzed the data from the 92 patients, 22 (23.9%) patients of them were in older age group. At the time of disease diagnosis, the patients older than 60 years of age had a greater involvement of regional lymph nodes (N3: 40.9% vs. 20.0%, $p < 0.05$). Women older than 60 years of age received statistically and significantly less volume of the planned NAC (65.7% vs. 22.7%, $p < 0.05$). This could be due to the significantly more frequent toxicity: nephropathy (54.5% vs 17.1%, $p < 0.05$) and polyneuropathy (22.7% vs. 17.1%, $p = 0.054$). We noted the lower frequency of the achieving complete clinical (28.6% vs. 41.4%, $p = 0.654$) and pathomorphological response (51.6% vs 71.7%, $p < 0.05$), that could be associated with both late diagnosis of the disease and incomplete volume of planned NAC. The local progression (45.5% vs. 22.9%, $p < 0.05$), as well as the visceral metastases (36.4% vs. 17.1%, $p < 0.05$) were more common identified characteristics in women older than 60 years of age. Women older than 60 years of age had worse survival rate (both, relapse-free and overall survival, $p < 0.05$). We also received data concerning different localizations of metastasis in patients of different age groups: the predominant lesion of the central nervous system (50%) in patients younger than 60 years of age and liver damage (40%) in patients 60 years of age and older.

Conclusions. The results of our analysis show significant differences in the efficacy, tolerability and long-term results of the treatment of older patients and require the conversion of the views on the course of the disease in patients over 60 years of age.

Key words: triple-negative breast cancer, elderly age, neoadjuvant chemotherapy, complete pathomorphism, prognosis for triple-negative breast cancer.

For citation: Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival in older patients with stages II to III triple-negative breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 46–51. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190477

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из наиболее актуальных проблем для здравоохранения в России и за рубежом [1, 2]. Существующая на данный момент классификация, разделяющая РМЖ на 5 основных молекулярно-генетических подтипов, позволяет не только подобрать высокоспецифичное лечение, но и в некоторых ситуациях прогнозировать течение заболевания [3, 4]. Так, трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ) остается наиболее неблагоприятным подтипом РМЖ, демонстрируя наихудшую выживаемость среди всех подтипов [5]. В то же время адекватно проведенная неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) и ее результаты (полная патоморфологическая регрессия как суррогатный маркер) достоверно коррелируют с выживаемостью пациентов (как безрецидивной, так и общей) [6, 7]. Традиционно ТНРМЖ рассматривается как подтип, наиболее характерный для пациентов более молодого возраста [8]. Тем не менее пациенты старшей возрастной группы (старше 60 лет) составляют существенную часть заболевших ТНРМЖ [9]. Но отдельно эта группа пациентов не была ранее рассмотрена и описана.

Цель исследования – определить эффективность НАХТ и выживаемость у пациентов пожилого возраста с ТНРМЖ II–III стадий.

Материалы и методы

С 2014 г. 92 пациентки с гистологически верифицированным ранним и местно-распространенным ТНРМЖ получили лечение в объеме НАХТ с последующим хирургическим лечением ± адъювантной терапией. Всем пациенткам перед началом лечения проведена core-биопсия первичной опухоли. В полученном материале проведено иммуногистохимическое исследование с целью определения уровня экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2/neu и Ki-67. Отрицательными считались значения экспрессии эстрогенов менее 3 по Allred, прогестерона – менее 3 по Allred, Her2/neu – 0, 1+, 2+ при отрицательном результате FISH-тестирования.

Для оценки местной распространенности процесса пациенткам выполнены маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных зон. При высокой плотности молочных желез, не позволяющей провести адекватную оценку размеров первичной опухоли, выполнялась

магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез. До начала лечения пациенткам выполнено стандартное обследование с целью исключения отдаленных метастазов: УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, сканирование костей скелета. МРТ головного мозга с контрастированием не входило в рутинное обследование, однако выполнялось тем пациенткам, у которых присутствовала неврологическая симптоматика.

НАХТ проводилась по следующей схеме: цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, паклитаксел 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни, курс каждые 28 дней, до 6 курсов. Промежуточное обследование проводилось после 3 курсов и включало в себя УЗИ регионарных зон, брюшной полости и малого таза. Клиническая оценка первичной опухоли проводилась перед началом каждого курса. При развитии нефротоксичности на фоне введения цисплатина проводилась замена на карбоплатин в дозе AUC6. При развитии периферической полинейропатии II стадии и более допускалось уменьшение количества проведенных курсов до 5. При недостаточной эффективности (стабилизация или прогрессирование) проводилась смена на АС-режим (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м², курс каждые 3 нед).

После завершения неoadъювантной терапии пациенткам проводилось оперативное вмешательство с последующей оценкой степени лечебного патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах. По показаниям больным проводилась адъювантная терапия (лучевая и/или лекарственная).

Данные пациенток вносились в базу данных Access, в дальнейшем выгружались и обрабатывались в Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка производилась в программе SPSS.

Результаты

Всего проанализированы данные 92 пациенток, 22 (23,9%) из которых – пациентки старшей возрастной группы. Доли протокового и более редких гистологических подтипов рака были сопоставимы в обеих возрастных группах, тогда как дольковый рак чаще встречался у пациентов старшего возраста, хотя различия и не достигли достоверности. Распределение по размеру первичной опухоли (критерий T) также существенно не отличалось. В то же время у пациентов старше

Таблица 1. Клинико-морфологические различия у больных старше и моложе 60 лет
Table 1. Clinical and morphological differences between patients older and younger than 60 years of age

Показатель	Возраст		Достоверность, p
	моложе 60 лет	60 лет и старше	
Индекс массы тела, %			
Норма	55,7	18,2	0,002
Выше нормы	44,3	81,8	
Гистологический подтип, %			
Протоковый	91,4	96,4	0,198
Дольковый	1,4	9,1	
Редкие подтипы	7,1	4,5	
Размер опухоли, %			
T0	1,4	0	0,431
T1	5,7	4,5	
T2	47,1	27,3	
T3	8,6	9,1	
T4	37,1	59,1	
Поражение регионарных лимфоузлов, %			
N0	25,7	18,2	0,025
N1	42,9	18,2	
N2	11,4	22,7	
N3	20,0	40,9	
Стадии, %			
Первично-операбельные	48,6	22,7	0,032
Местно-распространенные	51,4	87,3	
Степень дифференцировки, %			
G2	37,7	60,0	0,08
G3	62,3	40,0	
ER, %			
0 баллов	91,4	8,6	0,485
1–2 балла	86,4	13,6	
PR, %			
0 баллов	95,7	90,9	0,386
1–2 балла	4,3	9,1%	
ER/PR, %			
0 баллов	90,0	77,3	0,08
1–2 балла	10,0	22,7	
Her2, %			
0	60,0	36,4	0,045
1+/2+	40,0	63,6	
Ki-67, %			
До 80%	50,0	54,5	0,445
80% и более	50,0	45,5	
Лимфоваскулярная инвазия в первичной опухоли, %	5,7	4,5	0,883
Некрозы в первичной опухоли, %	8,6	4,5	0,534
Мутации BRCA1/2, %	41,2	9,1	0,044
Клинический ответ, %			
Полный	41,4	28,6	0,654
Частичный	45,7	57,1	
Стабилизация	7,1	4,8	
Прогрессирование	5,7	9,5	
Число курсов химиотерапии, %			
1	2,9	9,1	0,013
2	5,7	13,6	
3	2,9	4,5	

Таблица 1. Клинико-морфологические различия у больных старше и моложе 60 лет
Table 1. Clinical and morphological differences between patients older and younger than 60 years of age

Показатель	Возраст		Достоверность, р
	молоче 60 лет	60 лет и старше	
Число курсов химиотерапии, %			
4	5,7	22,7	
5	17,1	27,3	
6	65,7	22,7	
Степень лечебного патоморфоза в первичной опухоли, %			
I	5	10	0,065
II	10	26,3	
III	13,3	10,5	
IV	71,7	52,6	
Лечебный патоморфоз в первичной опухоли ± лимфоузлов			
Полный (pCR), %	71,7	52,6	0,049
Неполный, %	28,3	47,4	

Рис. 1. Локализация метастатических очагов у пациентов старше 60 лет.
Fig. 1. The localization of metastases in patients older than 60 years.



Рис. 2. Локализация метастатических очагов у пациентов моложе 60 лет.
Fig. 2. The localization of metastases in patients younger than 60 years of age.

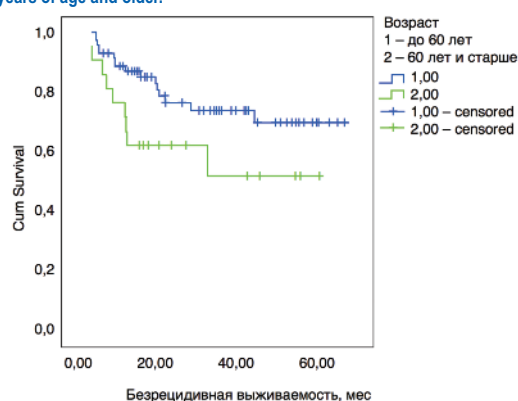


60 лет на момент установки диагноза отмечалось большее поражение регионарных лимфоузлов ($N3$ 40,9% vs 20,0%, $p < 0,05$). Первично-операбельными в момент стадирования были 48,6% пациентов до 60 лет и только 22,7% старшего возраста ($p < 0,05$). Не получено достоверных различий в степени дифференцировки опухолевой ткани, уровня экспрессии гормональных рецепторов (0, 1+ или 2+), уровня Ki-67, наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии и наличия или отсутствия некрозов в первичной опухоли. Тем не менее у пациентов старшей возрастной группы достоверно чаще был получен ненулевой ИГХ-анализ уровня экспрессии Her2 (1+ и 2+) – 63,3% против 40,0% ($p < 0,05$).

Все 6 курсов запланированной НАХТ получили 65,7% пациентов моложе 60 лет и 22,7% пациентов 60 лет и старше. Основной причиной прекращения лечения по запланированной схеме явились нефротоксичность и периферическая сенсорная полинейропатия. Так, нефротоксичность развилась у 54,5% пациентов старшей возрастной группы и только у 17,1% пациентов моложе 60 лет ($p < 0,05$). С такой же частотой у пациентов до 60 лет отмечалась клинически значимая периферическая полинейропатия, тогда как у пациентов второй группы частота встречаемости этого нежелательного явления составила 22,7% ($p = 0,054$). Другие нежелательные явления существенно не различались в обеих подгруппах.

Клинический ответ достоверно не отличался в обеих подгруппах, однако стоит отметить, что полный клинический эффект (оцененный лучевыми методами обследования) достигнут у 41,4% пациентов моложе 60 лет и только у 28,6% пациентов старшего возраста. В то же время клиническое прогрессирование на фоне НАХТ отмечалось у 5,7 и 9,5% пациентов соответственно. Нами получены также достоверные различия в обеих группах по степени достижения полной патоморфологической регрессии первичной опухоли в пользу пациентов более молодого возраста: 71,7% против 52,6% ($p < 0,05$). Более подробные данные представлены в табл. 1.

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в группах пациентов моложе 60 лет и 60 лет и старше.
Fig. 3. Disease-free survival in groups of patients younger than 60 years and 60 years of age and older.



Нами получены данные и о различиях в отдаленных результатах лечения двух групп. Так, на момент среза данных (июнь 2019 г.) живы были 85,7% пациенток моложе 60 лет и 68,2% пациенток более старшего возраста ($p = 0,06$). Все смерти в обеих группах связаны с прогрессированием основного заболевания. Прогрессирование зарегистрировано у большего числа пациенток старшего возраста: 45,5% против 20,9% ($p < 0,05$). При этом у пациенток до 60 лет основной локализацией отдаленных метастазов являлся головной мозг (50%), в то время как у пожилых пациенток чаще отмечалось поражение печени (40%) и легких (20%). В целом висцеральное поражение отмечено у 36,4% пациенток старше 60 лет и у 17,1% пациенток моложе 60 лет ($p < 0,05$). Более подробно данные по выживаемости представлены в табл. 2 и на рис. 1–5.

Таблица 2. Выживаемость у больных моложе и старше 60 лет
Table 2. Survival in younger patients and in patients older than 60 years

Выживаемость	Возраст		Достоверность, p
	молоче 60 лет	60 лет и старше	
Безрецидивная, %			
3-летняя	73,7	61,9	0,049
5-летняя	69,6	51,6	
Без отдаленных метастазов, %			
3-летняя	78,9	68,6	0,043
5-летняя	74,6	57,2	
Общая выживаемость, %			
3-летняя	81,8	72,4	0,057
5-летняя	77	54,3	

Рис. 4. Выживаемость без отдаленных метастазов в группах пациентов моложе 60 лет и 60 лет и старше.
Fig. 4. Distant disease-free survival in groups of patients younger than 60 years and 60 years of age, and older.

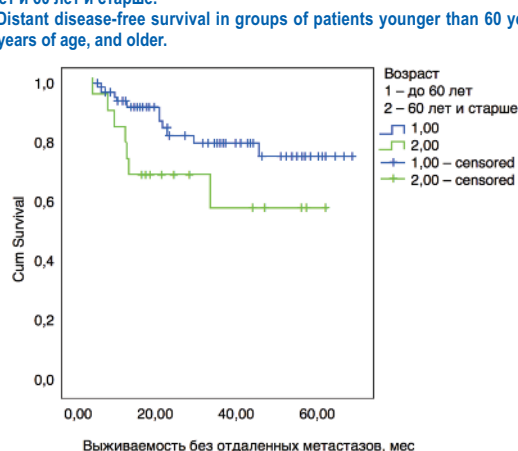
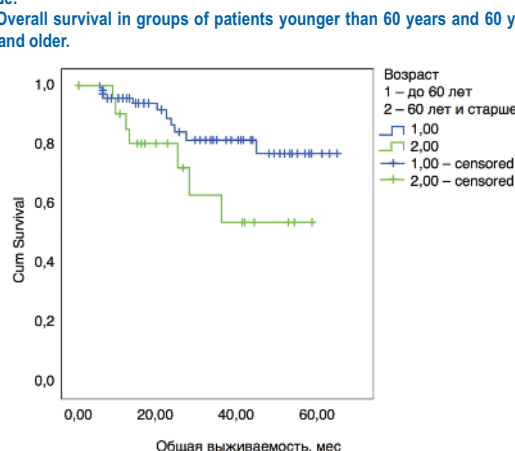


Рис. 5. Общая выживаемость в группах пациентов моложе 60 лет и 60 лет и старше.
Fig. 5. Overall survival in groups of patients younger than 60 years and 60 years of age, and older.



Обсуждение

Доля пациентов 60 лет и старше с диагностированным ТНРМЖ, представленная в нашей выборке, сопоставима с международными данными [9]. По результатам нашего анализа пациентки старшей возрастной группы имели худшие результаты неoadъювантной терапии – это продемонстрировано количеством достижения полного клинического и полного патоморфологического ответа. Такие результаты могут быть связаны как с более поздним выявлением заболевания (что также показано в нашем анализе), так и с достоверно меньшим количеством окончанных курсов НАХТ в режиме цисплатин + паклитаксел. Стоит отметить, что в дальнейшем, при развитии непереносимой токсичности или прогрессирования, производилась смена режима лечения на АС. В свою очередь, меньшее количество курсов связано с более часто регистрируемой клинически значимой токсичностью (нефропатия, периферическая сенсорная полинейропатия). Это говорит о том, что при назначении НАХТ более пристальное внимание следует уделять анализу возможных нежелательных явлений, которым более подвержены пациенты старшей возрастной группы.

Отдельного обсуждения заслуживают отдаленные результаты лечения. Худшая выживаемость (как без прогрессирования, так и общая), полученная по результатам нашего анализа, скорее всего, связана с неудовлетворительным клиническим и патоморфологическим эффектом, достигнутым при первичном лечении пациенток. Тем не менее обращают

на себя внимание различные паттерны метастазирования в разных возрастных группах. Так, если для пациенток моложе 60 лет более характерно поражение центральной нервной системы (ЦНС) – головной мозг, оболочки, то для пациенток старшего возраста более характерной локализацией обнаружения отдаленных метастазов были печень и легкие. На сегодняшний момент нам сложно объяснить эти данные. Однако мы предполагаем, что это связано в первую очередь с большей гетерогенностью опухоли у пациентов старшей возрастной группы [8, 10] и возможным присутствием люминального клона, нечувствительного к химиотерапии, который реализуется в висцеральном поражении. Нами продолжена работа по поиску возможного объяснения полученных результатов.

Заключение

Пациентки старшей возрастной группы имеют особенности течения заболевания, ответа на терапию и токсичности проводимого лечения, которые определяют их дальнейшую судьбу. Полученные нами данные о различных путях метастазирования у пациентов разных возрастных групп требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2018.

- [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2017 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologiiMoscow: MNIIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU", 2018 (in Russian).]

2. GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018. <http://gco.iarc.fr/today>
3. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? Современная онкология. 2017; 19 (1): 9–16.
[Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Pavlikova OA et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice? Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 9–16 (in Russian).]
4. Павликова О.А., Поддубная И.В., Колядина И.В. и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0. Современная онкология. 2017; 19 (4): 16–21.
[Pavlikova OA, Poddubnaya IV, Kolyadina IV et al. Clinical and radiological evaluation of the effectiveness of preoperative systemic therapy in different biological subtypes of breast cancer stages T1-3N0-1M0. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (4): 16–21 (in Russian).]
5. Fallaopour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population based analysis of cancer registry data. CMAJ Open 2017; 5 (3): E734–E739.
6. Cortazar P, Zhang P et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384 (9938): 164–72.
7. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. Современная онкология. 2017; 19 (1): 24–9.
[Pavlikova OA, Kolyadina IV, Komov D.V. et al. Predictive factors of achievement pathological complete response at neoadjuvant chemotherapy of primary operable breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 24–9 (in Russian).]
8. Жукова Л.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности. Вопросы онкологии. 2015; 61 (2): 189–94.
[Zhukova L.G. Rak molochnoi zhelezy s troinym negativnym fenotipom u rossiiskoi populiatsii bol'nykh. Kliniko-morfologicheskie osobennosti. Voprosy onkologii. 2015; 61 (2): 189–94 (in Russian).]
9. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Triple-negative breast cancer in the elderly: prognosis and treatment. Breast J 2017; 23: 630–7.
10. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии. 2018; 80 (6): 62–7.
[Kolyadina IV, Andreeva Yu.Yu., Frank GA, Poddubnaya IV. Rol' biologicheskoi geterogennosti pri retsidiviruiushchem i metastaticheskom rake molochnoi zhelezy. Arkhiv patologii. 2018; 80 (6): 62–7 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Гордеева Ольга Олеговна – врач-онколог, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф. РАН, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МНЦ им. А.С. Логанова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Комов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отделения хирургического №2 (диагностики опухолей) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Мещеряков Андрей Альбертович – д-р мед. наук, зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Olga O. Gordeeva – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Ludmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Professor of RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Inna P. Gan'shina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Dmitrii V. Komov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Andrei A. Meshcheriakov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

Обзор

Нейроэндокринный рак предстательной железы (обзор литературы)

Д.В. Аббасова^{✉1}, С.Б. Поликарпова¹, Н.А. Козлов², М.П. Баранова³, И.П. Коваленко², Е.И. Игнатова²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉dariaabbasova@yandex.ru

Аннотация

Нейроэндокринная неоплазия (NEC) предстательной железы (ПЖ) является достаточно редкой внепеченочной нейроэндокринной карциномой и составляет всего от 0,5 до 1% от всех злокачественных новообразований ПЖ. NEC ПЖ – опухоль эпителиального происхождения, гистологически и иммуногистохимически идентичная аналогам в легких и пищеварительной системе. На микроскопическом уровне при обычном окрашивании гематоксилин-эозином нейроэндокринные клетки не всегда можно визуализировать, лучше всего они распознаются при иммуногистохимическом методе исследования с помощью специфических маркеров. В настоящее время используется ряд нейроэндокринных маркеров, экспрессия которых может свидетельствовать о нейроэндокринной природе. Сами по себе нейроэндокринные клетки андроген-независимы и не вызывают повышения концентрации простат-специфического антигена. NEC ПЖ представлены несколькими гистологическими формами по классификации Всемирной организации здравоохранения (2015 г.): 1. Аденокарцинома с очаговой нейроэндокринной дифференцировкой. 2. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (карциноид). 3. Мелкоклеточный нейроэндокринный рак – низкодифференцированный рак с высоким злокачественным потенциалом. 4. Крупноклеточный нейроэндокринный рак – высокозлокачественная опухоль. Ввиду редкости NEC ПЖ специфический алгоритм диагностики и лечения не разработан, как правило, они аналогичны методам других злокачественных форм рака ПЖ и нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли предстательной железы, нейроэндокринные неоплазии редких локализаций, карциноид предстательной железы, мелкоклеточная карцинома предстательной железы, крупноклеточная карцинома предстательной железы.

Для цитирования: Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А. и др. Нейроэндокринный рак предстательной железы (обзор литературы). Современная Онкология. 2019; 21 (3): 52–55. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190673

Review

Neuroendocrine carcinoma of the prostate (review of the literature)

Daria V. Abbasova^{✉1}, Svetlana B. Polikarpova¹, Nikolai A. Kozlov², Madina P. Baranova³, Irina P. Kovalenko², Elena I. Ignatova²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉dariaabbasova@yandex.ru

Abstract

Neuroendocrine neoplasia (NEC) of the prostate gland is a rather rare extrapulmonary neuroendocrine carcinoma and makes up only 0.5 to 1% of all malignant neoplasms of this localization. NEC of the prostate gland is a tumor of epithelial origin, histologically and immunohistochemically identical to analogues in the lungs and digestive system. When stained with hematoxylin-eosin, neuroendocrine cells cannot always be visualized; they are best recognized by the immunohistochemical method of investigation using specific markers. Currently, a number of neuroendocrine markers are used, the expression of which may indicate a neuroendocrine nature. Androgen neuroendocrine cells themselves are independent and do not cause an increase in the concentration of prostate-specific antigen. Prostate NECs are represented by some histological forms according to WHO classification (2015): 1. Adenocarcinoma with focal neuroendocrine differentiation. 2. Well-differentiated neuroendocrine tumor. 3. Small cell neuroendocrine cancer is a high – grade tumor with high malignant potential. 4. Large cell neuroendocrine cancer is a high – grade tumor. Due to the rarity of NEC of the prostate, a specific algorithm for diagnosis and treatment has not been developed, as a rule, they are similar to methods of other malignant forms of prostate cancer and neuroendocrine tumors.

Key words: neuroendocrine carcinoma of the prostate, small cell carcinoma, paneth cell-like, large cell neuroendocrine carcinoma, carcinoid.

For citation: Abbasova D.V., Polikarpova S.B., Kozlov N.A. et al. Neuroendocrine carcinoma of the prostate (review of the literature). Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 52–55. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190673

Нейроэндокринная неоплазия (NEC) предстательной железы (ПЖ) является достаточно редкой внепеченочной нейроэндокринной карциномой и составляет всего от 0,5 до 1% [1] от всех злокачественных новообразований ПЖ. NEC ПЖ – опухоль эпителиального происхождения, гистологически и иммуногистохимически идентичная

аналогам в легких и пищеварительной системе. Нейроэндокринные клетки присутствуют во всех отделах ПЖ, а наибольшая их концентрация – в неонатальных и постпубертатных возрастных группах, что, вероятнее всего, обусловлено уровнем андрогенных гормонов [2]. Ацинарная аденокарцинома иммуногистохимически демонстрирует нейроэндокринные клетки в 10–100% случаев, в зависимости от количества срезов и используемых антител. Считается, что нейроэндокринные клетки в норме играют важную роль в нейрональной и эндокринной регуляции ПЖ, однако их точная функция не выяснена. На микроскопическом уровне при обычном окрашивании гематоксилин-эозином нейроэндокринные клетки не всегда можно визуализировать, лучше всего они распознаются при иммуногистохимическом методе исследования с помощью специфических маркеров. В настоящее время используется ряд маркеров, такие как хромогранин, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза и CD56, а в сыворотке крови наиболее распространенные маркеры – хромогранин А и серотонин. Сами по себе нейроэндокринные клетки андрогеннезависимы и не вызывают повышения концентрации простат-специфического антигена (ПСА) [3–7].

NEC ПЖ представлены 3 гистологическими формами, по данным Всемирной организации здравоохранения:

1. Аденокарцинома с очаговой нейроэндокринной дифференцировкой.
2. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (карциноид).
3. Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC) – низкодифференцированная карцинома с высоким злокачественным потенциалом.
4. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC) – высокозлокачественная карцинома [8].

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль ПЖ

Карциноидные опухоли ПЖ – крайне редкая патология, характеризуется высокой степенью дифференцировки с низким злокачественным потенциалом. Гистологическая опухоль неотличима от аналогов иной локализации. Основными отличительными характеристиками данного вида опухоли являются:

1. Отсутствие сопутствующей аденокарциномы ПЖ.
2. Преимущественно локализуется в паренхиме.
3. Положительные иммуногистохимические нейроэндокринные маркеры и отрицательный ПСА.

Обоснованием исключения ПСА является тот факт, что обычная аденокарцинома ПЖ может экспрессировать нейроэндокринные маркеры, а также может отдельными фокусами иметь схожую микроскопическую картину с карциноидной опухолью. В литературе описано всего 5 случаев, соответствующих всем критериям [9–12]. Более ранние случаи, до использования иммуногистохимических методов исследования, не могут быть отслежены. Пороговые значения индекса Ki-67 не определены, специфических генетических мутаций не имеет.

Аденокарцинома с очаговой нейроэндокринной дифференцировкой

При раке ПЖ (РПЖ) выявляются группы неопластических нейроэндокринных клеток, которые и относятся к РПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой [13, 14]. Морфологически верифицировать РПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой возможно только при иммуногистохимическом исследовании (при помощи маркеров: синаптофизин, CD56, хромогранин), при этом наиболее чувствителен тест на хромогранин А. При данном морфологическом типе в сыворотке крови отмечается повышение ПСА за счет аденокарциномы.

РПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой может быть как первичной опухолью, или, чаще, результатом андроген-депривантной терапии, или как феномен резистентности к рецепторам андрогенов. В настоящее время считается, что степень нейроэндокринной дифференцировки возрастает с прогрессированием РПЖ и в ответ на гормонотерапию со-

провождается повышением уровня нейронспецифической енолазы или хромогранина А, наблюдается у пациентов при продолжительной гормонотерапии [15, 16]. Увеличение числа случаев РПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой объясняется ростом продолжительности жизни, внедрением новых схем антидепривантной терапии и активным внедрением биопсий отдаленных метастазов РПЖ.

С точки зрения прогнозов и результатов РПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой ведет себя так же, как и «классический» рак. Несколько исследований проведено, чтобы определить, ухудшает ли прогноз нейроэндокринная дифференцировка первичной аденокарциномы. В некоторых исследованиях показано незначительное прогностическое влияние нейроэндокринной дифференцировки [13, 17–22], а другие выявили ее негативное влияние на прогноз [23, 24]. В настоящее время считается, что нейроэндокринная дифференцировка только при андроген-негативном первичном раке и метастатическом РПЖ приводит к неблагоприятным прогностическим результатам [25–28].

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома ПЖ

Мелкоклеточный РПЖ впервые описан R. Wenk и соавт. в 1977 г. [29]. SCNEC ПЖ составляет от 1 до 2% среди всех мелкоклеточных раков. Заболеваемость составляет 0,35 на 1 млн человек в год [30], в 59% случаев – мужчины старше 70 лет. Данный вид опухоли отличается агрессивным клиническим течением, и порядка 75% пациентов при первичном обращении имеют распространенную стадию заболевания. Наиболее частые локализации метастатического поражения: легкие, кости, печень, мочевого пузыря. SCNEC ПЖ может быть как самостоятельной гистологической формой, так и в комбинации с аденокарциномой. Примерно в 1/2 случаев у пациентов отмечаются смешанные опухоли [31]. У 40–50% пациентов с SCNEC в анамнезе имеется РПЖ, и интервал между ними колеблется от 1 до 300 мес (медиана 25 мес) [32].

При иммуногистохимическом исследовании для SCNEC в 90% случаев характерна экспрессия одного или более маркеров NEC (синаптофизин, хромогранин, CD56) [33, 34], также в 24 и 35% случаев положительный рb3 и высокомолекулярный цитокератин соответственно. Эти маркеры при РПЖ отрицательные [34]. Как и при нейроэндокринных карциномах легкого, более чем в 1/2 случаев отмечается экспрессия TTF-1, что может затруднять диагностический поиск, поэтому необходимо проводить дифференциальный диагноз между первичной NEC легкого и SCNEC [34, 35].

Ввиду редкости первичных SCNEC ПЖ важным в диагностике является исключение метастатического поражения или вовлечение опухолью другой локализации, например мочевого пузыря. Отличить SCNEC ПЖ от других карцином может позволить метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) или полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой, синтеза генов между членами семейства генов ETS, в частности ERG (ETS связанный ген) и TMPRSS2, обнаруженные примерно в 1/2 обычных аденокарцином ПЖ [35]. В аналогичном проценте случаев SCNEC ПЖ является положительной для синтеза гена TMPRSS2-ERG по FISH [36–41]. Согласно одному исследованию существует сильное и диффузное окрашивание мембран для CD44 во всех SCNEC ПЖ, тогда как при обычных аденокарциномах только редкие положительные рассеянные опухолевые клетки являются CD44-положительными [42]. Тем не менее в текущей работе не подтвержден этот вывод и сделан вывод о том, что использование CD44 нецелесообразно при дифференциальном диагнозе между низкодифференцированной аденокарциномой и SCNEC ПЖ.

Медиана выживаемости 191 пациента с SCNEC ПЖ, по данным SEER с 1973 по 2004 г., составляет 19 мес, из них 60,5% пациентов с распространенной формой заболевания и низкой выживаемостью; 2- и 5-летняя общая выживаемость составила 27,5 и 14,3% соответственно [43].

Учитывая высокий риск наличия скрытых метастазов, используются комбинированные методы лечения, включающие химио- и лучевую терапию, согласно алгоритму лечения других NEC. Химиотерапия проводится по схемам с исполь-

зованием препаратов платины, аналогичным схемам при мелкоклеточной карциномой легкого. Также при смешанной форме с аденокарциномой может использоваться андрогенная депривация [44–47].

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

LCNEC ПЖ характеризуется высокой степенью злокачественности и состоит из крупных гнезд клеток с периферическим палисадом и географическими очагами некроза, которые цитологически представляют собой крупноклеточную карциному (легкоразличимые ядрышки, массивный везикулярный хроматин и/или крупный размер клетки и обильная цитоплазма). Сами клетки по размеру несколько крупнее, чем у мелкоклеточной NEC и аденокарциномы ПЖ. Нейроэндокринная дифференцировка хорошо выявляется при иммуногистохимическом исследовании, отмечается обширное окрашивание по меньшей мере одним нейроэндокринным маркером (синаптофизин, хромогранин, CD56,

CD57, P504S). LCNEC крайне редкие в чистом виде и, как правило, возникают на фоне длительной гормонотерапии РПЖ. А. Evans и соавт. приводят единственное исследование, в котором описаны 7 случаев LCNEC ПЖ, 6 из которых возникли после гормонотерапии. Среди описанных случаев LCNEC сильно положительный для CD56, CD57, хромогранина А, синаптофизина и P504S. Показатель индекса пролиферации Ki-67 составлял более 50% [48]. В проведенном исследовании все описанные случаи характеризовались быстрым прогрессированием и метастазированием, медиана выживаемости составила 7 мес.

Ввиду редкости NEC ПЖ специфический алгоритм диагностики и лечения не разработан, как правило, он аналогичен методам при «классическом» РПЖ и других NEC.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995; 46 (5): 617–30.
2. Cohen RJ, Gleason G, Taylor LF, Grundle HA, Naude JH. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland. *J Urol* 1993; 150: 365–8.
3. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* 1999; 39: 135–48.
4. Epstein JI, Amin MB, Beltran H et al. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 2014; 38 (6): 756–67.
5. Komiya A, Suzuki H, Imamoto T et al. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol* 2009; 16: 37–44.
6. Mucci NR, Akdas G, Manely S et al. Neuroendocrine expression in metastatic prostate cancer: evaluation of high throughput tissue microarrays to detect heterogeneous protein expression. *Hum Pathol* 2000; 31: 406–14.
7. Vashchenko N, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Implications for new treatment modalities. *Eur Urol* 2005; 47: 147–55.
8. The WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs presented in this book reflects the views of a Working Group that convened for an Editorial and Consensus and Editorial Meeting at the University Hospital Zürich, Zürich, 11–13 March 2015.
9. Freschi M, Colombo R, Naspro R et al. Primary and pure neuroendocrine tumor of the prostate. *Eur Urol* 2004; 45: 166–9.
10. Giordano S, Tolonen T, Tolonen T et al. A pure primary low-grade neuroendocrine carcinoma (carcinoid tumor) of the prostate. *Int J Urol* 2010; 42: 683–7.
11. Goulet-Salmon B, Berthe E, Franc S et al. Prostatic neuroendocrine tumor in multiple endocrine neoplasia type 2B. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 570–3.
12. Whelan T, Gatfield CT, Robertson S et al. Primary carcinoid of the prostate in conjunction with multiple endocrine neoplasia IIb in a child. *J Urol* 1995; 153: 1080–2.
13. Abrahamsson PA, Cockett AT, di Sant'Agnese PA. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in clinically localized prostatic carcinoma. *Prostate (Suppl)* 1998; 8: 37–42.
14. Bonkboff H. Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl. 2): S141–144.
15. Hirano D, Okada Y, Minei S et al. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2004; 45: 586–92. Discussion 592.
16. Berruti A, Mosca A, Porpiglia F et al. Chromogranin A expression in patients with hormone naive prostate cancer predicts the development of hormone refractory disease. *J Urol* 2007; 178: 838–43. Quiz 1129.
17. Casella R, Bubendorf L, Sauter G et al. Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. *J Urol* 1998; 160: 406–10.
18. Weinstein MH, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: enhanced prediction of progression after radical prostatectomy. *Hum Pathol* 1996; 27: 683–7.
19. Bubendorf L, Sauter G, Moch H et al. Ki-67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Pathol* 1996; 178: 437–41.
20. Noordzij MA, van der Kwast TH, van Steenbrugge GJ et al. The prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: results of a long-term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy. *Int J Cancer* 1995; 62: 252–8.
21. Segawa N, Mori I, Utsunomiya H et al. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation, proliferation activity and androgen receptor expression in prostate cancer. *Pathol Int* 2001; 51: 452–9.
22. Speights VO Jr, Cohen MK, Riggs MW et al. Neuroendocrine stains and proliferative indices of prostatic adenocarcinomas in transurethral resection samples. *Br J Urol* 1997; 80: 281–6.
23. Bollito E, Berruti A, Bellina M et al. Relationship between neuroendocrine features and prognostic parameters in human prostate adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl. 2): S159–164.
24. Cohen RJ, Gleason G, Haffjee Z. Neuro-endocrine cells – a new prognostic parameter in prostate cancer. *Br J Urol* 1991; 68: 258–62.
25. Cheville JC, Tindall D, Boelter C et al. Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival. *Cancer* 2002; 95: 1028–36.
26. Jiborn T, Bjartell A, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment. *Urology* 1998; 51: 585–9.
27. Krijnen JL, Bogdanowicz JF, Seldenhijck CA et al. The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy. *J Urol* 1997; 158: 171–4.
28. Tarle M, Abel MZ, Kovacic K. Acquired neuroendocrine-positivity during maximal androgen blockade in prostate cancer patients. *Anticancer Res* 2002; 22: 2525–9.
29. Wenk RE, Bbagavan BS, Levy R et al. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia. *Cancer* 1977; 40 (2): 773–8.
30. Marcus DM, Goodman M, Jani AB et al. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 283–8.
31. Têtu B, Ro JY, Ayala AG et al. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987; 59 (10): 1803–9.
32. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 65–71.
33. Yao JL, Madeb R, Bourne P et al. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 705–12.
34. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2000; 13: 238–42.
35. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310: 644–8.

36. Lotan TL, Gupta NS, Wang W et al. ERG gene rearrangements are common in prostatic small cell carcinomas. *Mod Patbol* 2011; 24: 820–8.
37. Han B, Mebra R, Lonigro RJ et al. Fluorescence in situ hybridization study shows association of PTEN deletion with ERG rearrangement during prostate cancer progression. *Mod Patbol* 2009; 22: 1083–93.
38. Guo CC, Dancer JY, Wang Y et al. TMPRSS2-ERG gene fusion in small cell carcinoma of the prostate. *Hum Patbol* 2011; 42: 11–7.
39. Williamson SR, Zhang S, Yao JL et al. ERG-TMPRSS2 rearrangement is shared by concurrent prostatic adenocarcinoma and prostatic small cell carcinoma and absent in small cell carcinoma of the urinary bladder: Evidence supporting monoclonal origin. *Mod Patbol* 2011; 24: 1120–7.
40. Scheble VJ, Braun M, Wilbertz T et al. ERG rearrangement in small cell prostatic and lung cancer. *Histopathology* 2010; 56: 937–43.
41. Schelling LA, Williamson SR, Zhang S et al. Frequent TMPRSS2-ERG rearrangement in prostatic small cell carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization: the superiority of fluorescence in situ hybridization over ERG immunohistochemistry. *Hum Patbol* 2013.
42. Slater D. Carcinoid tumour of the prostate associated with inappropriate ACTH secretion. *Br J Urol* 1985; 57: 591–2.
43. Deorab S, Rao MB, Raman R et al. Survival of patients with small cell carcinoma of the prostate during 1973–2003: A population based study. *BJU Int* 2012; 109: 824–30.
44. Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R et al. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol* 1992; 147: 935–7.
45. Rubenstein JH, Katin MJ, Mangano MM et al. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 376–80.
46. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3621–30.
47. Papandreou CN, Daliani DD, Tball PF et al. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3072–80.
48. Evans AJ, Humphrey PA, Belani J et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 684–93.

Информация об авторах / Information about the authors

Аббасова Дарья Валерьевна – аспирант каф. онкологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

E-mail: dariaabbasova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-0511>

Поликарпова Светлана Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svetac@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Баранова Мадина Петровна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: protokosha@yandex.ru

Коваленко Ирина Петровна – канд. мед. наук, науч. сотр. хирургического отд-ния №2 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Игнатова Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. хирургического отд-ния №2 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

Daria V. Abbasova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dariaabbasova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-0511>

Svetlana B. Polikarpova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetac@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>

Nikolai A. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Madina P. Baranova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: protokosha@yandex.ru

Irina P. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Elena I. Ignatova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

Обзор

Современные ультразвуковые технологии при мониторинге эффективности химиотерапии рака шейки матки

З.Р.-Б. Мусаева^{✉1,2}, М.А. Чекалова¹, А.А. Мещеряков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Грозный, Россия

✉zalina_9373.doctor@mail.ru

Аннотация

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из важнейших социальных и медицинских проблем во всем мире в связи с ростом заболеваемости и смертности. Усовершенствование существующих и разработка новых вариантов диагностики и лечения распространенных стадий РШМ являются актуальной задачей современной онкологии. В соответствии со стандартами терапии при распространенном РШМ применяют лекарственную, лучевую терапию и оперативное лечение в различных модификациях. Неоадъювантная химиотерапия позволяет уменьшить объем опухоли, что способствует достижению оптимальной ее резектабельности, повышает абластичность операции. Кроме того, она дает возможность за счет подавления микрометастазирования улучшить выживаемость. Точная оценка эффективности лечения является одним из важных факторов успешного лечения. Комплексная ультразвуковая диагностика остается самым доступным и распространенным методом визуализации, обладая рядом важных технологий, позволяющих максимально объективно визуализировать опухолевый очаг шейки матки, распространенность, особенности кровотока и получить своевременную информацию о регрессе опухоли. В связи с внедрением новых технологий сегодня наблюдается значительное расширение возможностей ультразвуковой диагностики в онкологии в целом. Наиболее перспективными из них считаются ультразвуковая эластография и контрастно-усиленное ультразвуковое исследование. Данный обзор посвящен возможностям методик в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, распространенный рак шейки матки, неоадъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия, ультразвуковая диагностика, контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, эластография.

Для цитирования: Мусаева З.Р.-Б., Чекалова М.А., Мещеряков А.А. Современные ультразвуковые технологии при мониторинге эффективности химиотерапии рака шейки матки. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 56–61. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190658

Review

Modern ultrasound technologies in monitoring the effectiveness of chemotherapy for cervical cancer

Zalina R.-B. Musaeva^{✉1,2}, Marina A. Chekalova¹, Andrei A. Mesheryakov¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Republican Oncology Center, Grozny, Russia

✉zalina_9373.doctor@mail.ru

Abstract

Cervical cancer remains one of the most important social and medical problems worldwide due to the increase in morbidity and mortality. Improvement of existing and development of new options for diagnosis and treatment of common stages of cervical cancer is an urgent problem of modern Oncology. In accordance with the standards of treatment for advanced cervical cancer, drug, radiation therapy and surgical treatment in various modifications are used. Neoadjuvant chemotherapy can reduce the volume of tumors, which helps to achieve optimal resectability of the tumors, increases the ablasticity of the operation. In addition, it improves survival. An accurate assessment of the effectiveness of treatment is one of the important factors in the overall treatment. Complex ultrasound diagnostics is the most affordable and common imaging method, possessing a number of important technologies, allowing you to get the most objectively visualized tumors, uterus, prevalence, blood flow features and to receive timely information about tumor regression. In connection with the introduction of new technologies, a significant expansion of the capabilities of ultrasound diagnostics in oncology as a whole is observed today. The most promising of them are ultrasound elastography and contrast-enhanced ultrasound. The review is devoted to the possibilities of these methods in assessing the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy.

Key words: cervical cancer, advanced cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, ultrasound diagnosis, contrast-enhanced ultrasound, elastography.

For citation: Musaeva Z.R.-B., Chekalova M.A., Mesheryakov A.A. Modern ultrasound technologies in monitoring the effectiveness of chemotherapy for cervical cancer. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 56–61. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190658

Введение

Несмотря на ощутимые успехи внедренных профилактических мероприятий, современных методов диагностики и лечения, рак шейки матки (РШМ) на сегодняшний день остается одной из важнейших медицинских и социальных проблем во всем мире. Ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. новых больных и более 250 тыс. смертей. РШМ в России занимает 5-е место в структуре общей заболеваемости женщин (5,3% из всех злокачественных новообразований) [1]. Абсолютное число пациенток с впервые установленным диагнозом РШМ к 2017 г. в сравнении с 2007 г. увеличилось от 13,4 тыс. до 17,5 тыс. «Грубый» показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2007 г. составил 17,6 человека, в 2017 г. – 22,3 человека, с 2007 по 2017 г. прирост составил 25,81% [2].

По данным Е.М. Аксель и соавт., в 2016 г. в возрастной группе 15–39 лет заболеваемость была максимальной (21,0%) по сравнению с другими возрастными группами. При этом в возрасте 30–39 лет РШМ стал основной причиной гибели женщин от злокачественных новообразований [1, 3].

Вместе с тем увеличивается показатель запущенности заболевания. Согласно данным А.Д. Каприна и соавт. удельный вес больных с опухолевым процессом от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ I–II стадии в России в 2018 г. составил 66,0%, III–IV стадии – 32,6% [3, 4]. В 2018 г. летальность на первом году с момента установления диагноза – 13,8% [4]. Пятилетняя выживаемость пациенток РШМ I стадии составляет 76–97,5%, II – 48–75%, III – 17–27%, IV – 9–12% [5].

Совершенствование существующих и разработка новых вариантов диагностики и лечения распространенных стадий РШМ является актуальной проблемой современной онкологии [6].

Неоадьювантная химиотерапия в лечении РШМ

В соответствии со стандартами лечения распространенного РШМ используют оперативное лечение и лучевую терапию (ЛТ) в различных модификациях [7]. С начала 1970-х годов все большее значение в комплексном лечении приобретает химиотерапия [8, 9]. Согласно практическим рекомендациям 2018 г. при IB2–IIA2 стадиях одним из вариантов лечения является неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) с последующей операцией или химиолучевой терапией (ХЛТ) [7].

НАХТ позволяет уменьшить объем опухоли, что способствует достижению ее оптимальной резектабельности, повышает абластичность операции. Кроме того, она дает возможность за счет подавления микрометастазирования улучшить выживаемость [10].

Проведенные исследования в 1994 г. показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, которые наиболее чувствительны к лучевому воздействию. Также отмечено, что цитостатики уменьшают количество опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способствуют девитализации резистентных к лучевому воздействию клеток. Уменьшение объема опухоли за счет предшествующей ХТ может привести к росту эффективности ЛТ и способствовать повышению возможности хирургического удаления опухоли со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми клетками [7, 11].

Роль серошкального ультразвукового исследования в оценке НАХТ

В последние годы в литературе все больше исследований, посвященных раннему выявлению и прогнозированию терапевтического ответа на химиотерапию при РШМ, что необходимо для своевременной коррекции лечения. Комплексная ультразвуковая диагностика (УЗД) является самым доступным и безопасным методом визуализации при первичной диагностике, обладая рядом важных технологий, позволяющих максимально объективно визуализировать опухолевый очаг шейки матки (ШМ), его структуру, конфигурацию, распространенность, особенности кровотока и

получить своевременную информацию также и о регрессе опухоли. Эти данные имеют ценность при оценке клинической ситуации и динамическом наблюдении для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения [6, 12, 13].

Согласно данным Д.Н. Ворговой (2009 г.) в исследовании, включающем 173 пациентки с РШМ в процессе сочетанной ЛТ, ХЛТ и ХЛТ с локальной гипертермией при комплексном ультразвуковом мониторинге, оценивалась эффективность лечения. Критериями прогрессирования РШМ, свидетельствующими о неэффективности проводимого лечения, являлись: увеличение объема ШМ, появление гипоехогенных очагов, нечетких, неровных или буристых контуров ШМ, увеличение степени васкуляризации, систолической, диастолической и средней скорости кровотока в сосудах, уменьшение индекса резистивности и пульсационного индекса в сосудах ШМ [14].

Л.А. Ашрафян и соавт. (2015 г.) при обследовании 199 пациенток с диагнозом РШМ (IIB стадия (T2bN0M0) – 60 пациенток, IIIA (T3aN0M0) – 4, IIIB (T2bN1M0, T3aN1M0, T3bN0M0) – 135) в процессе НАХТ при комплексной УЗД уже после первого курса ХТ отметили уменьшение объема опухоли на 40%, после второго – более чем на 50%, что свидетельствовало о достаточно высокой чувствительности опухоли к данному виду терапии. Полный регресс опухоли, так же как и прогрессирование заболевания, после 2 курсов НАХТ не зафиксировали ни в одном наблюдении. У всех пациенток оценили характер кровотока в динамике по данным энергетического доплеровского картирования. Внутрionoпухолевый кровоток визуализировался в 100% случаев и характеризовался наличием большого количества хаотично расположенных с различной степенью интенсивности окраски цветовых локусов как в центре, так и по периферии опухоли (синдром «пылающего костра»). В процессе НАХТ практически у всех пациенток зарегистрировали уменьшение количества цветовых локусов и трансформацию характера кровотока в виде увеличения индекса резистивности и уменьшения скорости кровотока. При спектральной доплерографии отметили достоверное снижение максимальной систолической скорости в восходящей и нисходящей маточных артериях [6].

Современные технологии УЗД в оценке эффективности НАХТ

В связи с внедрением новых технологий сегодня наблюдается значительное расширение возможностей УЗД в онкологии в целом. Наиболее перспективными из них являются ультразвуковая эластография (ЭГ) и контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ).

Несмотря на большое внимание исследователей, возможности ЭГ в диагностике РШМ изучены недостаточно. Эта методика позволяет в значительной степени объективизировать и детализировать данные о плотности и эластичности тканей. В основе ЭГ лежит различие эластичных характеристик новообразований и неизмененных тканей. При этом отсутствие эластичности и повышенная жесткость новообразования рассматриваются как показатели его злокачественности [15]. Согласно предложенной В.Е. Гажоновой и соавт. классификации соноэластографии в гинекологии к 1-му типу отнесены трехцветное картирование при простых кистах различных локализаций; ко 2-му – все эластичные структуры, картирующиеся преимущественно зеленым цветом; к 3-му – структуры, в которых в равной степени встречались и плотные, и эластичные участки, картирующиеся синим и зеленым цветами; к 4-му – структуры высокой плотности или жесткие – синего цвета [16].

О. Вакау и соавт. (2015 г.) использовали ЭГ для первичной диагностики РШМ. Исследование включало 87 пациенток с патологией ШМ (66 из них со злокачественными образованиями) и 30 – без патологии (контрольная группа). При неизмененной ШМ преобладали эластичные типы эластограмм, в то время как злокачественные опухоли характеризовались жесткими типами эластограмм. По результатам исследования данная методика повышает информативность метода в определении глубины инвазии опухоли, степени распространения на стенку влагалища и тело матки [15].

R. Lu и соавт. в 2014 г. провели исследование 84 пациенток (40 – с доброкачественными заболеваниями и 44 – злокачественными) с целью оценки роли трансвагинальной ЭГ (ТВЭГ) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ШМ. Они оценивали показатель эластичности и коэффициент жесткости (КЖ). Исследование показало, что чувствительность, специфичность, точность показателя эластичности составили 81,8, 85,0, 83,3, 85,7 и 81,0% соответственно, в то время как данные показатели КЖ были равны 90,9, 90,0, 90,5, 90,9 и 90,0% соответственно. Значения КЖ злокачественных поражений были намного выше (диапазон 4,85–8,91), чем при доброкачественных поражениях (диапазон 0,62–4,50). Исследователи отмечали, что показатель эластичности дает субъективную оценку, в то время как КЖ является количественным показателем. Ложноположительные заключения авторы объясняли случаями с шеечными лейомиомами с кальцинатами, при которых показатели КЖ были высокими. Ложноотрицательные ошибочные заключения обусловлены, по их мнению, гемморрагическим некрозом и кистозными включениями. В описанных случаях ТВЭГ является неинформативной для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ШМ [17].

L. Sun и соавт. (2012 г.) при исследовании 110 пациенток установили, что ТВЭГ – информативный метод в оценке глубины инвазии при первичной диагностике РШМ. КЖ злокачественных опухолей был значительно выше, чем при доброкачественной патологии ($8,19 \pm 5,66$ против $2,81 \pm 2,24$; $p < 0,01$) [18].

X. Ma и соавт. (2017 г.) также отмечают эффективность ТВЭГ в оценке параметральной инвазии РШМ. Проведен сравнительный анализ между ЭГ и магнитно-резонансной томографией (МРТ) данных 52 пациенток в оценке параметральной инвазии РШМ. МРТ и ТВЭГ имели чувствительность 72,73%; уровень специфичности – 82,14% для МРТ и 78,57% для ТВЭГ, диагностическая точность – 79,49 и 76,92% соответственно. Данный анализ не выявил статистически значимых различий между диагностической эффективностью МРТ и ТЭГ при оценке параметральной инвазии [19].

Интересные данные получены S. Mabuchi и соавт. (2015 г.) при обследовании 14 пациенток. Они сделали вывод о том, что ТВЭГ позволяет адекватно оценить эффективность ХЛТ и ЛТ, что дает возможность своевременно адаптировать лечение у больных РШМ. При первичном обследовании КЖ опухоли ШМ (среднее значение 3,8) был значительно выше, чем в неизменной ткани ШМ (среднее значение 1,1; $p < 0,01$). В ходе лечения КЖ в проекции опухоли снизился до нормальных показателей стромы ШМ. Авторы отметили, что снижению КЖ предшествовало уменьшение объема опухоли [20].

В.С. Кряжева и соавт. (2018 г.) использовали соноэластографию в оценке эффективности ЛТ у 96 пациенток с диагнозом РШМ. Они установили, что характерным признаком эффективного лечения является наличие IV эластотипа с равномерным картированием стромы ШМ и миометрия. Согласно их данным значения КЖ в неизменной ШМ и миометрии не различались и варьировали в диапазоне от 0,7 до 1,7, но при наличии опухоли в ШМ КЖ становился выше в 4–5 раз, и среднее его значение составляло $5,9 \pm 0,8$. Однако уже через 3 мес после лечения КЖ снижался до $3,6 \pm 0,3$, а через 6 мес – до $2,0 \pm 0,3$. Постепенное снижение в течение 1 года после лечения было до $1,0 \pm 0,1$ [21].

Y. Xu и соавт. (2017 г.) оценили роль ТВЭГ при мониторинге эффективности ХЛТ у 47 пациентов с диагнозом РШМ. Исследование проводили до лечения, в процессе и после, результаты сравнивали с данными МРТ. До лечения КЖ был равен 3,92–4,14, у пациентов с полным и частичным регрессом опухоли отмечено его значительное снижение вплоть до нормальных значений для стромы ШМ [22].

Количественные и качественные показатели ЭГ могут служить надежным маркером эффективности терапии РШМ. Показатели КЖ у специалистов разнятся, однако его постепенное снижение может свидетельствовать о положительной динамике лечения. Таким образом, из литературных источников следует, что ТВЭГ является пока малоизученным, но серьезным дополнением к стандартным методикам при

мониторинге эффективности лечения РШМ и по информативности не уступает МРТ.

Другая дополнительная ультразвуковая технология, которая заслуживает внимания и изучения, – КУУЗИ, оно завоевало признание среди специалистов и получило одобрение для клинического применения более чем в 50 странах мира. Данный метод является инновационным в России. Интенсивное научное развитие и практическое применение началось только с 2014 г., когда был зарегистрирован первый эхоконтрастный препарат Соновью (Sonovue).

Соновью является инертным веществом и не имеет фармакологического действия, его физический эффект заключается во взаимодействии микропузырьков с ультразвуковыми волнами, что приводит к появлению эхосигнала (контрастное усиление). При использовании традиционной технологии УЗИ удастся достичь 1000-кратного усиления. Ультразвуковой аппарат позволяет обнаружить особый эхосигнал от микропузырьков и отличить его от линейного сигнала тканей. Микропузырьки перемещаются в организме посредством кровотока. Выведение происходит через легкие, полное выведение осуществляется с выдыхаемым воздухом через 15 мин после введения. Большая плотность микрососудов в ткани приводит к высокой интенсивности контрастного усиления. Динамика притока и оттока контрастного вещества (wash-in и wash-out) позволяет оценить микрососудистый кровоток в паренхиме органов. Новообразования в различных органах характеризуются спецификой неопластического и изменениями микрососудистого русла, а вместе с ними меняются и характеристики wash-in и wash-out. Оценка этих параметров является основой для дифференцирования выявляемых новообразований [23–25].

Помимо субъективной оценки существуют количественные показатели, характеризующие кровоток, они могут быть использованы для регистрации динамики со стороны патологических процессов в сравнении с неизменными тканями. К таким показателям относятся: пиковая интенсивность (peak intensity, PI), площадь под кривой (area under the curve, AUC), площадь под кривой поступления препарата (area under the wash-in, AUWI), площадь под кривой вымывания препарата (area under the wash-out, AUWO), время пиковой интенсивности (time to peak intensity, TPI), наклон кривой, отражающей выведение препарата (slope of the wash-in, SWI), время транзита контраста (mean transit time, MTT) и максимальная интенсивность (IMAX), время нарастания (RT), время до пика (TTP) и среднее время прохождения (MTT). С учетом особенностей ультразвукового оборудования разных производителей определяют те или иные количественные характеристики контрастного усиления [23].

Европейская федерация сообществ по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) выпускает Рекомендации по использованию контраста в эхографии с 2004 г. при исследовании печени, которые основаны на всестороннем обзоре литературы, в том числе и на результатах потенциальных клинических исследований. Они предназначены для создания на международной основе стандартных протоколов по применению и назначению КУУЗИ при исследованиях печени. Появляются новые публикации, касающиеся применения КУУЗИ при очаговых поражениях печени, почек, поджелудочной железы, закрытых травм живота, новообразований молочной железы, щитовидной железы и т.д. [26–35]. По мнению исследователей, эта методика не уступает в информативности компьютерной томографии и МРТ при оценке очаговых поражений печени, более того, обладает рядом преимуществ: отсутствие лучевой нагрузки, нефротоксичности, получение информации в режиме реального времени, относительно низкая стоимость и простота в применении [26, 27].

Роль ультразвукового метода с контрастным усилением в онкогинекологии к настоящему времени четко не определена, этот вопрос исследователи продолжают активно изучать. Если к 2011 г. не было четких данных в рекомендациях EFSUMB, свидетельствующих о его эффективности для данных локализаций, то за последние 8 лет появилось большое количество новых публикаций, основанных на большом клиническом материале, которые свидетельствуют о

целесообразности применения этой дополнительной методики в различных областях онкогинекологии [36–39].

A. Testa и соавт. (2005 г.) и Lieng M. и соавт. (2008 г.) отмечают, что КУУЗИ не превосходит данные традиционной эхографии в В-режиме при исследовании больных с внутриматочными полипами, гиперплазией и раком эндометрия, в том числе и в оценке глубины инвазии опухоли в миометрий [36, 37]. P. Shi и соавт. (2009 г.), Y. Liu и соавт. (2016 г.) также доказали высокую информативность КУУЗИ в диагностике опухолей тела матки, в частности в дифференциальной диагностике [38, 39].

Согласно исследованиям последних лет и проведенному метаанализу 2015 г. КУУЗИ может стать эффективной вспомогательной методикой в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников, обобщенная чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 89, 91 и 91,7% соответственно [40–42].

За последние 5 лет наблюдается стремительное развитие КУУЗИ в диагностике РШМ. L. Lixia и соавт. (2016 г.) считают, что КУУЗИ эффективно повышает диагностическую чувствительность и специфичность в предоперационной и поэтапной диагностике, в частности выявлении РШМ на ранних стадиях. Авторы провели исследование с целью сравнения серошкального УЗИ и КУУЗИ у 126 пациенток с РШМ с оценкой размеров опухоли и степени ее распространенности, в то время как при III и IV стадиях РШМ между КУУЗИ и обычным УЗИ существенной разницы не отмечено ($p > 0,05$). Частота выявления РШМ I (85,18%) и II (92,98%) стадии, а также общий уровень обнаружения (93,65%) при КУУЗИ ($p < 0,05$) значительно превосходили показатели I (0,00%) и II стадии (36,84%) и общий уровень обнаружения (50,00%) при нативном УЗИ, в то время как при III и IV стадиях РШМ между КУУЗИ и обычным УЗИ существенной разницы не было ($p > 0,05$) [43].

W. Zheng и соавт. (2016 г.) провели исследование 60 гистологически подтвержденных случаев РШМ с целью оценки особенностей ангиогенеза опухоли. В результате КУУЗИ у всех опухолей наблюдались быстрое контрастное усиление в артериальную фазу и снижение эхогенности во время венозной фазы по мере вымывания контрастного вещества в сравнении с неизменным миометрием. Опухоли имели более высокую IMAx и более короткое время пиковой интенсивности ($p < 0,001$), чем в контрольных областях, визуализация самой структуры РШМ значительно улучшилась. Авторы показали, что количественные показатели, полученные при КУУЗИ, могут дать дополнительную характеристику кровоснабжения опухоли, зафиксировать изменения в ней в процессе терапии, тем самым предоставить прогностическую информацию в выборе тактики лечения и своевременной оценке его эффективности [44].

K. Pálsdóttir и соавт. в 2018 г. [45] при обследовании 49 пациенток с РШМ и 21 здоровой женщины (контрольная группа) проводили количественную и качественную оценку результатов КУУЗИ и пришли к выводу, что КУУЗИ улучшает качество исследования и позволяет визуализировать опухоли на ранних стадиях.

При обследовании 108 пациенток с диагнозом РШМ W. Zheng и соавт. (2018 г.) показали, что результаты КУУЗИ сопоставимы с данными МРТ для определения размеров опухоли, оценки локальной инвазии, распространения на тело матки, влагалище, параметрии и соседние органы [46].

Ряд исследований посвящены значению КУУЗИ в оценке эффективности химиотерапии. C. Peng и соавт. (2016 г.) обследовали 38 пациенток РШМ со стадиями IB2 или IIA до и после одного курса НАХТ. В результате они установили, что количественный анализ КУУЗИ может выявить изменения в перфузии опухоли после НАХТ, более того, они предполагают, что изменения количественных показателей перфузии опухоли предшествуют изменениям размера на ранних этапах НАХТ. IMAx может стать ценным прогностическим показателем эффективности лечения [47].

X. Zhang и соавт. (2013 г.), выполняя КУУЗИ до и через 2 нед после ХТ 42 пациенткам РШМ, пришли к выводу, что характер перфузии РШМ, оцененный количественными

показателями КУУЗИ, отражает терапевтический эффект, в связи с чем данный метод можно использовать для оценки эффективности ХТ. Авторами приводится высокая достоверность полученных результатов ($p > 0,05$) [48].

В 2017 г. EFSUMB опубликованы новые рекомендации КУУЗИ для непеченочных локализаций, где показано, что методика дает некоторую дополнительную информацию в диагностике рака эндометрия и дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. Однако эффективность метода в диагностике опухолей матки и яичников не доказана, в связи с чем показаний для его использования нет [49].

Заключение

Активное использование комплексной УЗД с применением инновационных технологий может позволить расширить диагностические возможности метода в оценке эффективности ХТ при РШМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Онкогинекология. 2018; 3: 64–78.
[Akseľ E.M., Vinogradova N.N. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniĭ zhen'skikh reproduktivnykh organov. Onkoginekologĭia. 2018; 3: 64–78 (in Russian).]
- Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
[Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P.A.Gertsena – filial FGBU "NMI Ts radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).]
- Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паляниди Ю.Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России. Онкогинекология. 2015; 3: 40–3.
[Sushinskaya T.V., Zbordania K.I., Palanidi Yu.G. Analiticheskie aspekty onkologicheskikh zabolevaniĭ zhen'skogo naseleniia Rossii. Onkoginekologĭia. 2015; 3: 40–3 (in Russian).]
- Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
[Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow: MNI OI im. P.A.Gertsena – filial FGBU "NMI Ts radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian).]
- Рерберг А.Г., Каприн АД, Костин А.А. и др. Неоадъювантная комбинированная химиотерапия местно-распространенного рака шейки матки. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2017; 6 (6): 32–7. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176632-37>
[Rerberg A.G., Kaprin A.D., Kostin A.A. et al. Neoadjuvantnaia kombinirovannaiia khimioterapiia mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki. Onkologĭia. Zhurnal im. P.A.Gertsena. 2017; 6 (6): 32–7. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176632-37> (in Russian).]
- Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Бабаева Н.А. и др. Оценка результатов неоадъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки II–III стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 2: 76–81.
[Ashrafian L.A., Aleshikova O.I., Babaeva N.A. et al. Otsenka rezul'tatov neoad'iuvantnoi khimioterapii mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki II–III stadii pri kompleksnoi ul'trazvukovoi diagnostike. Opukholi zhen'skoi reproduktivnoi sistemy. 2015; 2: 76–81 (in Russian).]
- Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8 (3s2): 178–89.
[Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka sheiki matki. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2018; 8 (3s2): 178–89 (in Russian).]
- Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. Semin Oncol. 1994; 21: 47–53. PMID: 8310309.
- Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. Практическая онкология. 2002; 3 (3): 211–9.
[Ermaikova N.A. The role of chemotherapy at various stages of cervical cancer treatment. Practical Oncology. 2002; 3 (3): 211–9 (in Russian).]
- Zola P, Tripodi E, Zanfagnin V et al. Пер. Т.А.Ивановой, под ред. Л.А.Коломиец, С.Г.Афанасьева. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты. Сиб. онкологический журн. 2012; 3 (51): 14–21.
[Zola P, Tripodi E, Zanfagnin V et al. Per. T.A.Ivanovoi, pod red. L.A.Kolomiets, S.G.Afanasa'eva. Lechenie rannego raka sheiki matki: vyzhivaemost', oslozhneniia i ekonomicheskie aspekty. Sib. onkologicheskii zhurnal. 2012; 3 (51): 14–21 (in Russian).]
- Verscharageen C. Gematology/Oncology Clinics of North America 1999; 13 (1): 290–303.
- Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В. и др. Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012; 3–4: 120–5.
[Ashrafian L.A., Antonova I.B., Ivashina S.V. et al. Molecular biological and ultrasound methods in assessing the effectiveness of drug therapy in patients with cervical cancer and ovarian cancer. Tumors of the female reproductive system. 2012; 3–4: 120–5 (in Russian).]
- Гусейнов К.Д. Оценка эффективности использования лекарственной терапии в комбинированном лечении больных раком шейки матки Ib2–III стадий. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2003; с. 116.
[Guseinov K.D. Otsenka effektivnosti ispol'zovaniia lekarstvennoi terapii v kombinirovannom lechenii bol'nykh rakom sheiki matki Ib2–III stadii. Dis. ... kand. med. nauk. SPb, 2003; s. 116 (in Russian).]
- Воргова Д.Н. Возможности комплексного ультразвукового мониторинга в оптимизации лечения больных раком шейки матки. Дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2009.
[Vorgova D.N. Vozmozhnosti kompleksnogo ul'trazvukovogo monitoringa v optimizatsii lecheniia bol'nykh rakom sheiki matki. Dis. ... kand. med. nauk. Ufa, 2009 (in Russian).]
- Bakay OA, Golovko TS Use of elastography for cervical cancer diagnostics. Experimental Oncology. 2015; 37: 139–45. PMID: 26112943.
- Газзюнова В.Е., Чуркина С.О., Лукьянова Е.С. и др. Клиническое применение нового метода соноэластографии в гинекологии. Кремлевская медицина. Клини. вестн. 2008; 2: 18–23.
[Gazzonova V.E., Churkina S.O., Lukanova E.S. et al. Clinical application of the new method of sonoelastography in gynecology. Kremlin medicine. Clinical Herald. 2008; 2: 18–23 (in Russian).]
- Lu R, Xiao Y, Liu M et al. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions. J Ultrasound Med 2014; 33 (4): 667–71. DOI: 10.7863/ultra.33.4.667
- Sun LT, Ning CP, Liu YJ et al. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? Eur J Radiol 2012; 81 (8): 888–92. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.04.025
- Ma X, Li Q, Wang JL et al. Comparison of elastography based on transvaginal ultrasound and MRI in assessing parametrial invasion of cervical cancer. Clin Hemorheol Microcirc 2017; 66 (1): 27–35. DOI: 10.3233/CH-16235
- Mabuchi S, Sasano T, Kuroda H et al. Real-time tissue sonoelastography for early response monitoring in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy: preliminary results. J Med Ultrason (2001) 2015; 42 (3): 379–85. DOI: 10.1007/s10396-015-0616-6. PMID: 26576790.
- Кряжева В.С., Чекалова М.А. Применение эластографии в оценке эффективности лучевой терапии у больных раком шейки матки. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; 1 (4): 60.
[Kriazheva V.S., Chekalova M.A. Primenenie elastografii v otsenke effektivnosti luchevoi terapii u bol'nykh rakom sheiki matki. Lucbevaia diagnostika, lucbevaia terapiia. 2018; 1 (4): 60 (in Russian).]

22. Xu Y, Zbu L, Liu B et al. Strain elastography imaging for early detection and prediction of tumor response to concurrent chemoradioltherapy in locally advanced cervical cancer: feasibility study. *BMC Cancer* 2017; 17: 427. DOI: 10.1186/s12885-017-3411-5
23. Давыдов А.И., Кузьмина Т.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования в гинекологии. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16 (6): 50–8. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-50-58 [Davydov AI, Kuz'mina TE. Kontrastno-usilennye ultrazvukovye issledovaniia v ginekologii. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017; 16 (6): 50–8. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-50-58 (in Russian).]
24. Correia JM, Burns PN, Lai X et al. Infusion versus bolus of an ultrasound contrast agent: in vivo doseresponse measurements of BRI. *Invest Radiol* 2000; 35 (1): 72–9.
25. Morel DR, Schwiager I, Hobn L et al. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol* 2000; 35 (1): 80–5. PMID: 10639039 DOI: 10.1097/00004424-200001000-00009
26. Claudon M, Deitrich CF, Choi BI et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012 AWFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 187–210. PMID: 23129518. DOI: 10.1055/s-0032-1325499
27. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012 2012; 33 (1): 33–59. DOI: 10.1055/s-0031-1281676. PMID: 21874631
28. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R et al. The impact of vascular and non-vascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 599–609.
29. Dong Y, Wang WP, Cantisani V et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (19): 4741–9.
30. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrabepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (11): 1699–705.
31. D'Onofrio M, Barbi E, Dietrich CF et al. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS). *Eur J Radiol* 2012; 81 (4): 630–8.
32. Dong X, Sheng Y, Xu L et al. Contrast-enhanced ultrasound for detection and diagnosis of renal clear cell carcinoma. *Chin Med J* 2009; 122 (10): 1179–83.
33. Sorelli PG, Cosgrove DO, Svensson WE et al. Can contrast-enhanced sonography distinguish benign from malignant breast masses? *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 177–81.
34. Котляров П.М., Сенча А.Н., Кашманова А.В. и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике очаговой патологии молочных желез у женщин и мужчин. *Мед. визуализация*. 2015; 2: 120–8. [Kotliarov P.M., Sencha AN., Kasmanova AV. et al. Ultrazvukovoe issledovanie s kontrastnym usileniem v diagnostike ochagovoi patologii molochnykh zhelez u zhenshin i muzhchin. *Med. vizualizatsiia*. 2015; 2: 120–8 (in Russian).]
35. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н. и др. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака щитовидной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015; 6: 10–26. [Sencha AN., Mogutov MS., Patrunov Yu.N. et al. Vozmozhnosti ultrazukovogo issledovaniia s kontrastnym usileniem v diagnostike raka shchitovidnoi zhelezy. *Ultrazvukovaia i funktsional'naia diagnostika*. 2015; 6: 10–26 (in Russian).]
36. Lieng M, Qvigstad E, Dahl GF et al. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32 (7): 935–40. DOI: 10.1002/uog.6267. PMID: 19035544
37. Testa AC, Ferrandina G, Fruscella E et al. The use of contrasted transvaginal sonography in the diagnosis of gynecologic diseases: A preliminary study. *J Ultrasound Med* 2005; 24 (9): 1267–78. PMID: 16123187. DOI: 10.7863/jum.2005.24.9.1267
38. Shi PL, Song DY, Shi TM. Application of real-time gray scale contrast-enhanced ultrasonography in differentiation of benign and malignant diseases in uterine cavity. *Chinese J Med Imag Technol* 2009; 25: 150–2.
39. Liu Y, Xu Y, Cheng W, Liu X. Quantitative contrast-enhanced ultrasonography for the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and endometrial neoplasms. *Oncol Letters* 2016; 12 (5): 3763–70. DOI: 10.3892/ol.2016.5206. PMID: 27895728
40. Fleischer AC, Lyschchik A, Jones HW Jr et al. Contrast-enhanced transvaginal sonography of benign versus malignant ovarian masses: Preliminary findings. *J Ultrasound Med* 2008; 27 (7): 1011–8. PMID: 18577664. DOI: 10.7863/jum.2008.27.7.1011
41. Szymanski M, Socha MW, Kowalkowska ME et al. Differentiating between benign and malignant adnexal lesions with contrast-enhanced transvaginal ultrasonography. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 (2): 147–51. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.04.047
42. Wu Y, Peng H, Zhao X. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for ovarian cancer: A meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41 (4): 967–74. PMID: 25701533. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.018
43. Lixia L, Jianhui L, Aimin Z et al. Comparison of application value between CEUS and conventional ultrasound in preoperative and staging diagnosis of cervical cancer. *Biomed Res (India)* 2016; 27 (2): 553–6.
44. Zheng W, Xiong YH, Han J et al. Contrast-enhanced ultrasonography of cervical carcinoma: perfusion pattern and relationship with tumor angiogenesis. *Br J Radiol* 2016; 89 (1065): 436–45. DOI: 10.1259/bjr.20150887
45. Pálsdóttir K, Epstein E. A Pilot Study on Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasonography for Detection of Early Cervical Cancer. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44 (8): 1664–71. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.018
46. Zheng W, Chen K, Peng C et al. Contrast-enhanced ultrasonography vs MRI for evaluation of local invasion by cervical cancer. *Br J Radiol* 2018; 91 (1091). DOI: 10.1259/bjr.20170858. PMID: 30028181
47. Peng C, Liu LZ, Zheng W et al. Can quantitative contrast-enhanced ultrasonography predict cervical tumor response to neoadjuvant chemotherapy? *Eur J Radiol* 2016; 85 (11): 2111–8. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.09.025. PMID: 27776666
48. Zhang XL, He XQ, Mao YJ et al. Contrast-enhanced ultrasound in assessing the effect of chemotherapy on cervical cancer. *Chin J Med Imag Technol* 2013; 29 (6): 998–1001. DOI: 10.1259/bjr.20150887. PMID: 27340932
49. Paul S, Sidhu V, Cantisani V et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med* 2018; 39 (2): 154–80. DOI: 10.1055/s-0044-101254. PMID: 29510440

Информация об авторах / Information about the authors

Мусаева Залина Руслан-Бековна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», врач УЗИ ГБУ РОД. E-mail: zalina_9373.doctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9210-5023>

Чекалова Марина Альбертовна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Мещеряков Андрей Альбертович – д-р мед. наук, зам. дир. по учебной работе, и.о. зав. отд-нием химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Zalina R.-B. Musaeva – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Republican Oncology Center. E-mail: zalina_9373.doctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9210-5023>

Marina A. Chekalova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Andrei A. Mesheryakov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

Хирургическое лечение рака тела матки с сопутствующим метаболическим синдромом (литературный обзор)

О.В. Ли^{✉1,2}, А.Г. Абдуллаев^{1,2}, А.И. Беришвили³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

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

³Центр высоких медицинских технологий. Университетская клиника, Тбилиси, Грузия

✉miaka_uki@mail.ru

Аннотация

В статье рассматриваются хирургические подходы в лечении рака тела матки с сопутствующим метаболическим синдромом. Результаты многих исследований, включая такие крупные исследования, как LAP-2, LACE и многие другие, показали, что ожирение даже при индексе массы тела выше 40 кг/м² не является противопоказанием к проведению хирургического вмешательства у больных раком тела матки. В свою очередь, исследования, проведенные в Европе и Азии, показывают, что лапароскопические операции у данной группы больных ничем не уступают открытым операциям и даже имеют ряд преимуществ, таких как меньшая интраоперационная кровопотеря, более ранняя активизация и социализация пациенток, меньшее количество койко-дней, проведенных в стационаре, меньшая потребность в анальгетической терапии и более низкий риск возникновения послеоперационных осложнений, что приводит к меньшим экономическим затратам на каждый конкретный случай. Однако при лапароскопических операциях довольно высок риск ранения смежных органов, что, как правило, приводит к увеличению операционного времени либо конверсии в лапаротомию. Но, как показывают исследования, показатели лапароскопических операций совершенствуются с приобретением опыта оперирующей бригады.

Ключевые слова: рак тела матки, метаболический синдром, лапароскопия, ожирение.

Для цитирования: Ли О.В., Абдуллаев А.Г., Беришвили А.И. Хирургическое лечение рака тела матки с сопутствующим метаболическим синдромом (литературный обзор). Современная Онкология. 2019; 21 (3): 62–65. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190475

Review

Surgical treatment of uterine cancer with concomitant metabolic syndrome (literature review)

Olga V. Li^{✉1,2}, Amir G. Abdullaev^{1,2}, Aleksandr I. Berishvili³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

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

³High Technology Medical Center, University Clinic, Tbilisi, Georgia

✉miaka_uki@mail.ru

Abstract

The article deals with surgical approaches in the treatment of uterine cancer with concomitant metabolic syndrome. The results of many studies, including major studies such as LAP-2, LACE, and many others, have shown that obesity, even with BMI above 40 kg/m², is not a contraindication to surgical intervention in uterine cancer patients. And in turn, studies conducted in Europe and Asia show that laparoscopic operations in this group of patients are not inferior to open surgeries and even have a number of advantages, such as: less intraoperative blood loss, earlier activation and socialization of patients, fewer bed days spent in the hospital, less need for analgesic therapy and a lower risk of postoperative complications, which in turn leads to lower economic costs in each case. However, also in laparoscopic surgery there is a rather high risk of injury to adjacent organs, which, as a result, leads to an increase in operating time or conversion to laparotomy. But, as the studies show, laparoscopic operations are improving with the experience of the operating team.

Key words: uterine cancer, metabolic syndrome, laparoscopy, obesity.

For citation: Li O.V., Abdullaev A.G., Berishvili A.I. Surgical treatment of uterine cancer with concomitant metabolic syndrome (literature review). Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 62–65. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190475

Введение

С развитием современного общества, урбанизацией и, как следствие, изменением экологии меняются образ жизни и культура питания, увеличивается продолжительность жизни населения, что влечет за собой накопление генетических

мутаций в популяции, проблемы ожирения, расстройства углеводного и липидного обмена, повышение уровня сердечно-сосудистой и онкологической заболеваемости.

Среди заболеваний женского населения можно выделить две крупные проблемы, не исключаящие и, более того,

являющиеся следствием друг друга, – метаболический синдром (МС) и рак тела матки (РТМ), занимающие топовые позиции в своих категориях. И как уже показано во многих исследованиях, МС влияет как на заболеваемость РТМ, так и на течение, и в некотором смысле на выбор метода лечения пациенток данной группы.

РТМ занимает 6-е место среди злокачественных новообразований у женского населения в мире, его доля составляет 4,8%. В 2015 г. в России были зарегистрированы 24 422 новых случая заболеваемости РТМ и 6847 случаев смерти. За период с 2005 по 2015 г. абсолютное число вновь выявленных больных РТМ увеличилось на 24,58% [1].

МС объединяет в себе накопления кардиометаболических факторов риска, непосредственно связанных с риском развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых патологий, и, как доказывают многие исследования последних лет, неопластических патологий, в особенности РТМ [2–5]. МС включает в себя ожирение центрального типа, устойчивость к инсулину, дислипидемию и артериальную гипертензию.

Как известно, наличие МС существенно повышает риск рецидивов и смертности у больных раком эндометрия (РЭ), что связано с угнетением иммунологической реактивности, противоопухолевой резистентностью, более выраженным повреждением ДНК, влиянием на процессы ангиогенеза и метастазирования, а также индукцию дополнительной, ассоциированной с нарушениями углеводного обмена, коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологии. Учитывая возрастающее распространение данного симптомокомплекса среди популяции (в России 25–35% населения страдают МС), можно с уверенностью сказать, что это проблема не только медицинская, но и социальная, и согласиться с П. Зиметом, назвавшим МС пандемией XXI в. [2–4, 6–9].

Хирургическое лечение рака эндометрия: исторические аспекты и современные подходы

На современном этапе представления о патогенезе и развитии РТМ основным методом лечения остается хирургический, причем вне зависимости от стадии заболевания и гистологического подтипа. Исследования показали, что тотальная гистерэктомия с тубовариоэктомией значительно влияет на увеличение 5-летней выживаемости, в сравнении с только гистерэктомией. В настоящее время остаются лишь дискуссии по поводу необходимости выполнения и уровня лимфодиссекции.

По данным метаанализа Кокрановской базы данных за 2012 г., нет статистически значимого различия 5-летней выживаемости пациенток при ранних стадиях заболевания, которым была выполнена гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией, в отличие от большего риска формирования лимфатических кист [10]. Такие же данные были получены в исследовании на базе клиники Mayo, по результатам которого опухоли Ia клинической стадии, эндометриоидного типа с высокой или умеренной дифференцировкой имеют низкий потенциал метастазирования и, соответственно, не нуждаются в тазовой лимфаденэктомии. Аналогичные результаты получил в своем исследовании Chan и соавт. (2007 г.), Калифорния. Общая беспрогрессивная выживаемость больных с низким риском метастазирования при тазовой лимфаденэктомии составила 90%, без лимфаденэктомии – 85%. Таким образом, выполнение расширенной лимфодиссекции не показало достоверного увеличения выживаемости, в отличие от количества послеоперационных осложнений [3].

Однако хирургические тактики лечения не стоят на месте, и с конца 1980-х годов в практику активно вошли малоинвазивные методики. Но многие исследования показали, что эндоскопические операции ничем не уступают открытым и в основном зависят от опыта оперирующей бригады. Это нашло подтверждение в исследовании R. Tahmasbi и соавт., которые обнаружили, что показатели лапароскопических операций совершенствуются с повышением опыта хирурга, к тому же имеют ряд преимуществ, таких как меньшая

кровопотеря, меньшая раневая поверхность и, как следствие, снижение риска нагноения и несостоятельности послеоперационных ран, уменьшение периода госпитализации, болевого синдрома, быстрой активизации, уменьшение риска послеоперационных грыж, в целом улучшение качества жизни пациента в послеоперационном периоде, скорая социализация и снижение расходов на каждый конкретный случай [11]. Однако, как и все прочие, этот метод имеет свои ограничения и недостатки. Ограничениями могут служить такие факторы, как недостаточное оснащение операционного блока, функциональное состояние пациента, в частности признаки коморбидности. В связи с необходимым, вынужденным положением пациента во время операции и наложением карбоксиперитонеума, пациенткам с сердечно-сосудистой патологией, избыточной массой тела, дисциркуляторными изменениями мозга (при недостаточной квалификации оперирующей и анестезиологической бригады) в данном методе могут отказать. К недостаткам можно отнести высокий риск ранения смежных органов, что приводит к конверсии в лапаротомию.

Одним из наиболее ранних исследований, посвященных сравнению характеристик лапароскопически ассистированных влагалищных гистерэктомий и традиционных лапаротомических гистерэктомий в лечении РЭ, является исследование K. Fram и соавт. (2002 г.), где были показаны преимущества лапароскопически ассистированного доступа относительно кровопотери и длительности госпитализации, относительно других показателей статистики значимой разницы не выявлено [12]. Позже, в 2005 г., Kim и соавт., опубликовали данные лечения 242 больных, где были получены такие же результаты, с поправкой на средний индекс массы тела (ИМТ) $39,7 \text{ кг/м}^2$, что показывает преимущества лапароскопической технологии у пациенток как с нормальной массой тела, так и с ожирением.

В проспективное исследование, проводимое в отделении акушерства и гинекологии университетской медицинской школы Dokuz Eylül (İzmir, Турция) с января 2005 г. до июля 2012 г., были включены 140 женщин, страдающих ожирением, с клинической ранней стадией РЭ, которым проводилось хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и тазовая лимфаденэктомия. Участницы исследования были разделены на 2 группы: лапароскопии ($n=70$) и лапаротомии ($n=70$). Из 70 пациенток у 6 лапароскопические процедуры были преобразованы в лапаротомию. Причины конверсии: поздняя стадия заболевания ($n=3$), повреждение сосудов ($n=1$), спайки ($n=1$) и травма кишечника ($n=1$). Эти пациентки не были исключены из группы лапароскопии в дальнейшем анализе. Не было никаких существенных различий по таким параметрам, как возраст, ИМТ, сопутствующие заболевания, предыдущие операции на брюшной полости и малом тазу.

Среднее время операции составило $155,03 \pm 37,68$ (124–340) мин со средней интраоперационной кровопотерей (ИОК) $561,86 \pm 341,55$ (254–1800) мл и $185,94 \pm 30,26$ (130–245) мин с ИОК $438,29 \pm 271,97$ (290–1250) мл в группах лапароскопии и лапаротомии соответственно. Не было никаких существенных различий между количеством удаленных лимфоузлов, показателями интраоперационных осложнений обеих групп. Однако послеоперационные осложнения были значительно выше в группе лапаротомии.

Количество койко-дней в группе лапароскопии было значительно ниже, чем в группе лапаротомии. Уровень боли был значительно выше в группе лапаротомии в 1, 2 и 3-и послеоперационные сутки. Для возобновления активности потребовалось более длительное время для группы лапаротомии (34,7 дня), чем для лапароскопической группы (17,89 дня). Был только один рецидив в группе лапаротомии и ни одного в лапароскопической группе. Для группы лапароскопии 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 100% и 98,57% в группе лапаротомии [13].

В исследовании LACE (Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium) [15], начатое в 2005 г., были включены 760 больных эндометриоидным РЭ I стадии, которым выполнено хирургическое лечение в объеме: лапароскопия/лапаротомия, гистерэктомия с аднексэктомией ± тазовая

и/или парааортальная лимфаденэктомия. В рамках данного исследования были сделаны заключения о том, что лапароскопическая хирургия у больных РЭ способствует снижению вероятности возникновения послеоперационных осложнений, улучшению показателей качества жизни пациенток, снижению необходимости в анальгетической терапии, а также является экономически обоснованной. Частота конверсии лапароскопических операций в данном исследовании равнялась 5,9% [14]. Стоит отметить, что в исследовании пациенткам с лапароскопическим доступом лимфаденэктомия проводилась в 1,5 раза реже.

На базе Медицинского центра Asan (Южная Корея, январь 1999 – август 2012 г.) было проведено ретроспективное исследование, в которое вошли 555 пациенток с РТМ: 270 женщин перенесли открытую операцию и 278 – лапароскопическую. Пациентки были разделены на три группы: 1-я группа – не страдающие ожирением (ИМТ<25,0), 2-я – с избыточной массой тела (ИМТ 25–27,99) и 3-я – страдающие ожирением (ИМТ≥28,0) [15].

По результатам исследования у пациенток с ожирением наблюдалось больше сопутствующей патологии, чем в других группах ($p=0,025$). Не было никаких существенных различий между группами с точки зрения стадирования и гистологического типа опухоли. Большинству женщин в этих трех группах диагностировали I стадию РТМ. Не было никаких различий с точки зрения проведения лимфаденэктомии (86,8% против 93,8% против 95,7% соответственно, $p=0,067$). Не было никаких существенных различий с точки зрения времени проведения операции (180,7 мин против 182,8 мин против 184,5 мин, $p=0,124$), времени пребывания в больнице (7,9 дня против 8,4 дня против 8,2 дня, $p=0,831$), ИОК (233,3 мл против 244,6 мл против 261,6 мл, $p=0,739$), снижения гемоглобина в послеоперационном периоде (1,9 г/дл против 2,0 г/дл против 1,9 г/дл, $p=0,748$) и общего количества полученных лимфатических узлов (28,9 против 27,6 против 28,3 соответственно; $p=0,770$).

Показатели осложнений, наблюдаемых в трех группах пациенток в исследовании, были низкими, что подчеркивает безопасность хирургического подхода. Интраоперационные осложнения включали повреждение крупных сосудов, мочевого пузыря и серозной оболочки кишки [15].

Анализ данных Gynecologic Oncology Group (GOG) LAP-2 также показал, что не было никакого различия в интраоперационных осложнениях у страдающих ожирением пациенток [16]. Это указывает, что ожирение не препятствие для выполнения и открытых, и лапароскопических операций для РЭ. Более высокий послеоперационный уровень осложнений наблюдался в группе с ИМТ>30.

В ретроспективном исследовании 2009 г. N. Chopin и соавт. [17] были представлены данные о рисках развития осложнений лапароскопической гистерэктомии в зависимости от степени ожирения. В исследование вошли 1460 женщин, которым было произведено оперативное лечение по поводу заболеваний внутренних половых органов на базе Cochin University Hospital (Париж) в период с 1993 по 2007 г.; из них 338 (23,2%) пациенток имели избыточную массу тела (ИМТ 25–30 кг/м²), у 101 (6,9%) – ИМТ составлял

более 30 кг/м². Было показано, что проведение данных операций у пациенток с ожирением не приводило к повышению частоты интраоперационных (травмы кишки, мочевого пузыря, мочеточника, кровотечения, тромбоэмболия) и послеоперационных (воспаление, свищи) осложнений [18].

Такие же данные показали и ретроспективное исследование D. Bardens и соавт. [19], опубликованное в 2014 г., при анализе 200 историй болезни пациенток на базе университетской больницы Saarland (Гамбург, Германия), которым была произведена лапароскопическая гистерэктомия в период с сентября 2009 г. по апрель 2011 г. В зависимости от ИМТ все пациентки были разделены на 3 группы: 90 (48%) пациенток с нормальной массой тела, 47 (25%) – с избыточной и 52 (27%) – с ожирением. В исследовании не было отмечено ни одного случая интраоперационного ранения смежных органов, магистральных сосудов, кровотечения.

Нельзя не отметить ятрогенные факторы лапароскопических вмешательств: диссеминация в условиях инсуффляции углекислого газа, port-site-метастазы, применение маточного манипулятора у больных с опухолями матки. Сочетание повышенного внутрибрюшного давления с инсуффляцией углекислого газа создает условия для повреждения клеток мезотелия. Высвобождение из них химических соединений острой фазы воспаления в сочетании с угнетением фактора некроза опухолей формирует благоприятный фон для имплантации и роста опухолевых клеток. Имплантационные метастазы в области троакарных ран (port-site-метастазы) объясняются тем, что аэрозоль, содержащий опухолевые клетки, выходит из брюшной полости через троакарные раны. Локальная иммуносупрессия и активация факторов роста способствуют имплантации и росту опухоли. При начальных стадиях РЭ вероятность обнаружения злокачественных клеток в брюшной полости крайне мала, однако все внутриматочные манипуляции повышают риск перитонеального распространения опухоли из полости матки. Сомнения в том, что видеоэндоскопические операции могут снизить эффективность лечения, обусловлены рядом объективных факторов: отсутствие возможности пальпаторной ревизии, разрушение структуры опухоли при манипуляции маткой во время операции [20, 21]. Однако, по данным многих исследований, не наблюдается значительной разницы общей безрецидивной выживаемости пациенток после лапароскопии и лапаротомии.

Заключение

Таким образом, на современном этапе методом выбора хирургического вмешательства у пациенток с РТМ и сопутствующим МС является лапароскопический метод, зарекомендовавший себя с позиций меньшей травматичности, снижения интраоперационной кровопотери, послеоперационных осложнений, ранней активизации и уменьшением койко-дней.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2017. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. Moscow, 2017. (in Russian).]
2. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Кондакова И.В. Прогноз течения рака эндометрия у больных с метаболическим синдромом. Онкогинекология. 2012; 2: 32–8. [Chernysheva A.L., Kolomiets L.A., Yunusova N.V., Kondakova I.V. Prognostic features of endometrial cancer in patients with metabolic syndrome. Onkoginekologiya. 2012; 2: 32–8 (in Russian).]
3. Берштейн Л.М., Берлев И.В., Васильев Д.А. и др. Ожирение и особенности рака эндометрия: меняется ли что-нибудь с годами? Вopr. онкологии. 2015; 61 (4): 575–9.
4. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов эндометрия у женщин с нарушениями углеводного обмена в перименопаузе. Проблемы репродукции. 2010; 58 (7): 62–6. [Grigorian O.R., Andreeva E.N. Patogeneticheskie aspekty giperplasticheskikh protsessov endometriia u zhenshchin s narusheniami uglevodnogo obmena v perimenopauze. Problemy reproduktcii. 2010; 58 (7): 62–6 (in Russian).]
5. Колядина И.В., Поддубная И.В., van de Velde C.J.H. и др. Прогностическое значение возраста больных при раннем раке молочной железы. Современные технологии в медицине. 2012; 3: 31–5.

- [Kolyadina IV, Poddubnaia IV, van de Velde CJH. et al. Prognosticheskoe znachenie vozrasta bol'nykh pri rannem rake molochnoi zhelezy. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2012; 3: 31–5. (in Russian)]
6. Mokdad AH. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289 (1): 76–9.
 7. Stocks T, Hemelrijk MV, Manjer J et al. Blood Pressure and Risk of Cancer Incidence and Mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension* 2012; 2: PMID 22353615.
 8. Hadraiva V. Accelerated entry of aortic smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats into the S phase of the cell cycle. *Biochem Cell Biol* 1992; 70: 599–604.
 9. Колядина ИВ, Поддубная ИВ, Франк ГА и др. Прогностическое значение рецепторного статуса опухоли при раннем раке молочной железы. *Современные технологии в медицине*. 2012; 4: 48–53.
[Kolyadina IV, Poddubnaia IV, Frank GA. i dr. Prognosticheskoe znachenie reseptornogo statusa opukholi pri rannem rake molochnoi zhelezy. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2012; 4: 48–53 (in Russian)]
 10. Galaal K, Bryant A, Fisher AD et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD006655.
 11. Tabmasbi RM, Walwiener M, Rom J et al. Learning curve for laparoscopic staging of early and locally advanced cervical and endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288 (3): 635–42.
 12. Fram KM. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12 (1): 57–61.
 13. Ozgur Bige, Ahmet Demir et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of endometrial carcinoma in morbidly obese patients: a prospective study, 2015. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2015; 16 (3): 164–9. DOI: 10.5152/jtgga.2015.15128
 14. Janda M, Gebski V, Forder P et al; LACE Trial Committee. Total laparoscopic versus open surgery for stage 1 endometrial cancer: the LACE randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials* 2006; 27 (4): 353–63.
 15. Min-Hyun Baek, Shin-Wba Lee, Jeong-Yeol Park. Feasibility and Safety of Laparoscopic Surgery for Obese Korean Women with Endometrial Cancer: Long-Term Results at a Single Institution. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1536–43.
 16. Walker JL, Piedmonte MR et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecology Group Study LAP-2. *J Clin Oncol* 2009; 27 (32): 5331–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.223248
 17. Chopin N, Malaret JM, Lafay-Pillet MC et al. Total laparoscopic hysterectomy for benign uterine pathologies: obesity does not increase the risk of complications. *Hum Reprod Oxf Engl* 2009; 24: 3057–62.
 18. Попов АА, Мананникова ТН, Логинова ЕА. Лапароскопическая гистерэктомия у больных ожирением. *РМЖ. Мать и дитя*. 2015; 1: 49.
[Popov AA, Manannikova TN, Loginova EA. Laparoskopicheskaya gisterektomiya u bol'nykh ozhireniem. *RMZh. Mat' i ditiya*. 2015; 1: 49 (in Russian)]
 19. Bardens D, Solomayer E, Baum S et al. The impact of the body mass index (BMI) on laparoscopic hysterectomy for benign disease. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 803–7.
 20. Антилогов С.В., Шевчук А.С., Антипов В.А., Новикова Е.Г. Применение маточного манипулятора в онкогинекологии: дискуссионные вопросы. *Врач*. 2014; 2: 69–71.
[Antipilgov C.B., Shevchuk A.C., Antipov V.A., Novikova E.G. Primenenie matochного manipulyatora v onkoginekologii: diskussionnye voprosy. *Vrach*. 2014; 2: 69–71 (in Russian)]
 21. Антилогов С.В., Новикова Е.Г., Антипов В.А. и др. Лапароскопический доступ в хирургическом лечении рака эндометрия. *Вопр. онкологии. Приложение. Тезисы*. 2014; 60 (3): 22.
[Antipilgov C.B., Novikova E.G., Antipov V.A. i dr. Laparoskopicheskii dostup v khirurgicheskom lechenii raka endometriia. *Vopr. onkologii. Prilozhenie. Tezisy*. 2014; 60 (3): 22 (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

Ли Ольга Викторовна – аспирант каф. клин. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: miaka_uki@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-0844>

Абдуллаев Амир Гусейнович – д-р мед. наук, проф., рук. каф. клин. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. то-
ракального отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Беришвили Александр Ильич – д-р мед. наук, рук. департамента опухолей женской репродуктивной системы, «Центр высоких медицинских технологий. Университетская клиника»

Olga V. Li – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: miaka_uki@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-0844>

Amir G. Abdullaev – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Aleksandr I. Berishvili – D. Sci. (Med.), High Technology Medical Center, University Clinic

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019

На конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) компания «Рош» представила новые данные по портфелю препаратов для лечения рака молочной железы

At the conference of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Roche presented new data on the portfolio of drugs for the treatment of breast cancer

- Представлено 17 абстрактов с новыми данными по препаратам для лечения рака молочной железы (РМЖ).
- Достигнуто улучшение общей выживаемости (ОВ) при лечении препаратом атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом при PD-L1-положительном метастатическом тройном негативном РМЖ (ТНРМЖ) во втором промежуточном анализе данных.
- Итоговые результаты исследования III фазы CLEOPATRA показали, что среди пациенток с метастатическим HER2-положительным РМЖ, получавших препарат пертузумаб, более 1/3 (37%) были живы спустя 8 лет.

Москва, 13 июня 2019 г. Компания «Рош» представила на ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) новые и обновленные данные клинических исследований препаратов для лечения PD-L1-положительного тройного негативного и HER2-положительного РМЖ. Конференция прошла в Чикаго (Иллинойс, США) с 31 мая по 4 июня 2019 г.

Представленные данные включают результаты второго промежуточного анализа ОВ в исследовании III фазы IMpassion130 по оценке применения препарата атезолизумаб (торговое наименование Тецентрик®) в комбинации с химиотерапией наб-паклитакселом в 1-й линии терапии у взрослых с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим ТНРМЖ [1].

По HER2-положительному РМЖ представлены результаты анализа по завершении исследования III фазы CLEOPATRA по оценке долгосрочной эффективности и безопасности препарата пертузумаб (торговое наименование Перьета®) в комбинации с трастузумабом (торговое наименование Герцептин®) и химиотерапией доцетакселом (режим на основе пертузумаба) у пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ, ранее не получавших лечения [2].

«Наш научный подход на протяжении уже более 20 лет помогает трансформировать стандарты лечения рака молочной железы. Мы рады представить данные исследования по пертузумабу, демонстрирующие беспрецедентное преимущество по выживаемости при распространенном HER2-положительном заболевании, – говорит д-р Сандра Хорнинг, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». – Мы продолжаем работу по внедрению новых подходов в лечении рака молочной железы и представляем обновленные результаты промежуточного анализа данных по общей выживаемости, полученные в нашем исследовании III фазы по комбинации с атезолизумабом – первом исследовании по применению иммунотерапии при PD-L1-положительном метастатическом тройном негативном раке молочной железы, в котором достигнуты положительные результаты, при том что данное заболевание характеризуется высокой неудовлетворенной потребностью в новых методах лечения».

ТНРМЖ – это подтип РМЖ, встречающийся примерно в 15% случаев заболевания. Метастатический ТНРМЖ – одна из наиболее агрессивных и трудно поддающихся лечению форм заболевания [3, 4]. HER2-положительный РМЖ – еще одна агрессивная форма РМЖ, которая встречается примерно в 15–20% случаев заболевания [5].

Результаты исследования IMpassion130

Результаты, представленные на ASCO, согласуются с результатами первого промежуточного анализа данных, озвученными на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) в октябре 2018 г. [1, 6]. Во втором промежуточном анализе данных не была достигнута статистическая значимость по ОВ в ИТТ-популяции (медиана ОВ составила 21,0 и 18,7 мес соответственно; отношение рисков – ОР 0,86, 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–1,02, $p=0,078$). В то же время комбинация атезолизумаба и наб-паклитаксела показала клинически значимое улучшение по ОВ по сравнению с плацебо и наб-паклитакселом, где данные были более зрелыми; это улучшение составило 7 мес у пациенток, имевших положительный результат в тесте на экспрессию PD-L1 на инфилтрирующих опухоль иммунных клетках (медиана ОВ – 25,0 и 18,0 мес соответственно; ОР 0,71, 95% ДИ 0,54–0,93). Результаты по ОВ в PD-L1-положительной группе, в соответствии с заранее заданным планом иерархического анализа, не подвергались формальной проверке. В группе, получавшей режим с атезолизумабом, спустя 2 года были живы более 1/2 [51% (43–59%)] пациенток с PD-L1-положительным метастатическим ТНРМЖ по сравнению с 37% (29–45%) в контрольной группе. Наблюдение будет продолжено до следующего запланированного анализа [1].

Из дополнительного анализа данных, сообщаемых участниками исследования IMpassion130, следует, что данная комбинация хорошо переносится, как и монотерапия наб-паклитакселом. Атезолизумаб с наб-паклитакселом показали улучшение клинической пользы без ущерба для показателя HRQoL (Health Related Quality of Life – качества жизни, связанного со здоровьем), повседневной деятельности, а также без увеличения нагрузки, связанной с токсичностью, по сравнению с наб-паклитакселом без атезолизумаба [7]. Показатель HRQoL оценивает общее влияние самого заболевания и его лечения на качество жизни пациента с точки зрения связанных с болезнью симптомов, нежелательные явления при лечении, а также функциональное состояние и благополучие пациента. Расширенный анализ безопасности показал, что в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел наблюдалось согласование с известными профилями безопасности из первичных данных, при этом не выявлено новых сигналов безопасности [8].

Результаты исследования CLEOPATRA

После восьмилетнего периода наблюдения результаты исследования III фазы CLEOPATRA, в котором участвовали больные с HER2-положительным метастатическим РМЖ, ранее не получавшие лечения, показали преимущество по медиане ОВ, которая в группе пертузумаба составила 57,1 мес по сравнению с 40,8 мес в контрольной группе (плацебо, трастузумаб и химиотерапия), что соответствует абсолютному улучшению данного показателя на 16,3 мес, при общем снижении риска смерти на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58–0,82, $p<0,0001$) [2].

Эти новые данные соответствуют ранее опубликованным результатам и подтверждают, что беспрецедентное преимуще-

ство режима на основе пертузумаба по ОВ сохранилось после дополнительных 4 лет наблюдения. Важно также, что спустя 8 лет более 1/3 (37%) пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ в группе пертузумаба были живы, по сравнению с 23% в контрольной группе. Данные по безопасности в продолжении исследования были непротиворечивыми и показали сохранение профилей безопасности для сердца и общей безопасности режима на основе пертузумаба [2]. Кроме того, в этом году на конференции ASCO были представлены результаты китайского исследования III фазы PUFFIN, дающие дополнительные подтверждения применению режима на основе пертузумаба при HER2-положительном метастатическом РМЖ, поскольку они согласуются с результатами исследования CLEOPATRA [9]. Основываясь на своем опыте, компания «Рош» продолжает разработки по РМЖ с целью расширения вариантов лечения и улучшения жизни больных с этим заболеванием во всем мире.

«Рош» в борьбе с РМЖ

Компания «Рош» уже более 30 лет занимается исследованиями в области РМЖ с целью помочь как можно большему числу людей с этим заболеванием. Наши лекарства, наряду с сопутствующими диагностическими тестами, способствовали появлению революционных инноваций в лечении HER2-положительного РМЖ. Мы все лучше понимаем биологию РМЖ и ведем работу по поиску новых биомаркеров и подходов к лечению всех форм раннего и метастатического РМЖ, включая тройной негативный и гормонположительный подтип. Наши таргетные препараты трастузумаб, пертузумаб и трастузумаб эмтанзин продолжают изменять подходы к лечению раннего и распространенного HER2-положительного РМЖ, а благодаря программам клинических исследований атезолизумаба и ипатасертиба мы надеемся предложить новые терапевтические комбинации, предназначенные для РМЖ, что в конечном итоге улучшит отдаленные результаты лечения.

Литература/References

1. Schmid P et al. *Impassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)*. ASCO, 2019.
2. Swain S et al. *End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC)*. ASCO, 2019.
3. Yao H et al. *Oncotarget* 2017; 8 (1): 1913–24.
4. *Breastcancer.org. What is Triple-Negative Breast Cancer?* https://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/trip_neg?what.
5. Wolff AC et al. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*. *J Clin Oncol* 2013; 31 (31): 3997–4013.
6. Schmid P et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–21.
7. Adams S et al. *Patient-reported outcomes (PROs) from the phase III Impassion130 trial of atezolizumab (atezo) plus nab-paclitaxel (nP) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)*. ASCO, 2019.
8. Schneeweiss A et al. *Impassion130: expanded safety analysis from a P3 study of atezolizumab (A) + nab-paclitaxel (nP) in patients (pts) with treatment (tx)-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)*. ASCO, 2019.
9. Binghe X et al. *A phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled study of pertuzumab (P) + trastuzumab (H) + docetaxel (D) v Pla + H+ D in previously untreated HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer (LR/MBC) (PUFFIN)*. ASCO, 2019.

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов может пополниться новым препаратом для лечения ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого

The List of vital and essential drugs could include new drug for the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer

- Комиссия Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов проголосовала за включение алектиниба в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).
- Препарат доказал свою эффективность в лечении местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМЛР) с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK).

Москва, 29 июля 2019 г. Компания «Рош» сообщает, что комиссией Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения рекомендовано включение препарата алектиниб (торговая марка Алеценза®) в перечень ЖНВЛП на 2020 г. Протокол заседания от 18 июля 2019 г. доступен на сайте Минздрава России [1].

Алектиниб является противоопухолевым препаратом, селективным ингибитором тирозинкиназы. Он зарегистрирован для применения на территории Российской Федерации 15 октября 2018 г. по показанию лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМЛР с опухолевой экспрессией ALK в 1-й линии терапии, или при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом, или при ее непереносимости.

Алектиниб продемонстрировал свою эффективность и безопасность в лечении ALK-положительного НМЛР. В частности, в исследовании III фазы ALEX было показано, что монотерапия алектинибом позволяет увеличить медиану выживаемости без прогрессирования до 34,8 мес, в сравнении с 10,9 мес при терапии кризотинибом. Кроме того, монотерапия алектинибом позволила достичь значимого снижения риска распространения заболевания в центральную нервную систему по сравнению с кризотинибом на 84% [2].

«Мы приветствуем решение комиссии Минздрава России. Оно является важным шагом к тому, чтобы у пациентов с ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого, которые ранее не получали лечения или которым не помогла предшествующая терапия, была доступна новая опция в лечении», – говорит генеральный директор АО «Рош-Москва» Ларс Нильсен.

Согласно предложенной к регистрации цене стоимость годового курса лекарственной терапии алектинибом будет сопоставима со стоимостью годового курса терапии ингибитором тирозинкиназ I поколения. При этом предложенная цена

алектиниба ниже минимальной цены в референтных странах. Рак легкого занимает в России 1-е место по заболеваемости среди злокачественных новообразований у мужчин, а по смертности – 1-е место среди мужчин и женщин [3]. Около 1/2 (49,6%) заболевших умирают в течение 1 года после постановки диагноза. До 70% случаев диагностируется на поздних стадиях [4, 5].

ALK-положительный НМЛР встречается в 5% случаев НМЛР и чаще выявляется у социально значимой группы пациентов. Как правило, это некурящие (или курившие мало) молодые пациенты, преимущественно женщины. Примерно 70% пациентов с перестройкой ALK при раке легкого никогда не курили [6].

В настоящее время алектиниб зарегистрирован более чем в 45 странах, в том числе США, странах Европейского союза, Японии, Турции, Израиле, Канаде и др. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) присвоило препарату статус «прорыв в терапии» в 2016 г. Алектиниб включен в международные рекомендации Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и российские рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР) как предпочтительная опция лечения. Национальный институт качества медицинской помощи (NICE) Великобритании рекомендовал алектиниб в качестве терапии 1-й линии распространенного ALK-положительного НМЛР.

О работе компании «Рош» в направлении рака легкого

Рак легкого является значимой областью внимания и инвестиций для компании «Рош». Мы разрабатываем новые подходы, лекарственные препараты и диагностические тесты, которые могут помочь людям с этим смертельным заболеванием. Наша цель – предоставить эффективный вариант лечения каждому человеку, столкнувшемуся с диагнозом «рак легкого». В настоящее время в нашем портфеле представлены 4 препарата для лечения определенных видов рака легкого: алектиниб (Алеценза®), атезолизумаб (Тецентрик®), эрлотиниб (Тарцева®) и бевацизумаб (Авастин®). Также мы ведем разработку нескольких таргетных и иммунотерапевтических лекарственных препаратов.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Результаты оценки предложений по включению в перечни лекарственных препаратов, назначенных для обсуждения на заседании комиссии Минздрава России по перечням 18.07.2019. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/rezultaty-otsenki-predlozheniy-po-vklyucheniyu-v-perechni-lekarstvennykh-preparatov-naznachennykh-dlya-obsuzhdeniya-na-zasedanii-komissii-minzdrava-rossii-po-perechnyam-18-07-2019>. [Ministry of health of the Russian Federation. The results of evaluation of proposals for inclusion in the lists of drugs designated for discussion at the meeting of the Commission of the Ministry of health of Russia on the lists 18.07.2019. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/rezultaty-otsenki-predlozheniy-po-vklyucheniyu-v-perechni-lekarstvennykh-preparatov-naznachennykh-dlya-obsuzhdeniya-na-zasedanii-komissii-minzdrava-rossii-po-perechnyam-18-07-2019> (in Russian).]
2. Camidge DR et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+NSCLC. *J Clin Oncol* 2018; 36 (15): 9043–43.
3. Клинические рекомендации по раку легкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2018. http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_legkogo.pdf. [Clinical guidelines for lung cancer of the Ministry of health of the Russian Federation. Moscow, 2018. http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_legkogo.pdf (in Russian).]
4. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). М., 2018 (in Russian).]
5. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2017. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2017 godu. М., 2017 (in Russian).]
6. Gridelli C, Peters S, Sgambato A et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (2): 300–6.

Компания «Рош» подала заявку на регистрацию в России препарата для терапии ранее леченной агрессивной лимфомы

Roche applies to register the drug for the treatment of previously treated aggressive lymphoma in Russia

- Полатузумаб ведотин – первый в своем классе [1] конъюгат антитело–препарат, нацеленный на белок CD79b, экспрессируемый большинством В-клеток.
- Препарат продемонстрировал улучшение клинических результатов у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомой (ДВККЛ) по сравнению с широко используемой терапией.
- В США препарат был зарегистрирован в июне 2019 г. по ускоренному протоколу.

Москва, 6 августа 2019 г. Компания «Рош» сообщает о подаче в Министерство здравоохранения Российской Федерации заявки на регистрацию полатузумаба ведотина (Polivy™, рус. Полайви). Препарат заявлен для применения у пациентов с ДВККЛ в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов, получивших как минимум одну линию предшествующей терапии.

Конъюгаты антитело–препарат представляют собой новый класс таргетной иммунотерапии рака. Они сочетают в себе моноклональное антитело и цитотоксический агент. В отличие от традиционной химиотерапии, действующей не избирательно и поражающей в том числе здоровые клетки, что обуславливает их высокую токсичность, конъюгаты антитело–препарат нацелены на опухолевые клетки, идентифицируемые конкретной молекулярной мишенью – специфическими белками на их поверхности. Моноклональное антитело связывается с этими белками и запускает процесс внедрения в клетки токсина. Благодаря этому достигается максимальная гибель опухолевых клеток, в то время как воздействие на нормальные клетки сводится к минимуму [2, 3].

Полатузумаб ведотин – это первый в своем классе конъюгат анти-CD79b-антитела и лекарственного препарата (ADC). Белок CD79b является высокоспецифичным и экспрессируется при большинстве типов В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ), поэтому он является перспективной мишенью при разработке новых препаратов [4, 5]. Полатузумаб ведотин связывается с CD79b, инициируя интернализацию терапевтического средства (монометилауростатин Е) в В-клетку.

Оценка эффективности и безопасности препарата проводилась в рамках клинического исследования фазы Ib/II GO29365. В нем применение полатузумаба ведотина в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (BR) показало более высокий уровень ответа по сравнению с BR (широко используемый режим) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ (р/р ДВККЛ), которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Полатузумаб ведотин разрабатывается компанией «Рош» с помощью технологии ADC (Antibody-Drug Conjugate – англ. «конъюгат антитело–препарат») компании Seattle Genetics и в настоящее время исследуется для лечения нескольких типов НХЛ.

Ранее Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило полатузумаб ведотин по ускоренной процедуре [6]. Препарат также получил статус «прорыв в терапии» от FDA [7] и включен в программу по приоритетным препаратам PRIME (Priority Medicines) Европейского агентства по лекарственным средствам для лечения пациентов с р/р ДВККЛ.

ДВККЛ – наиболее распространенный подтип НХЛ, встречающийся примерно в каждом третьем случае НХЛ [8]. ДВККЛ – это агрессивный, т.е. быстро развивающийся, подтип НХЛ,

при котором ответ на терапию обычно достигается в 1-й линии [9]. Однако примерно у 40% пациентов возникает рецидив, после чего варианты терапии спасения ограничены, а продолжительность жизни значительно сокращается [3, 4]. В возрасте до 18 лет частота ДВККЛ не превышает 8–10%. Ежегодно в мире диагностируется около 150 тыс. случаев заболевания ДВККЛ [10]. По данным клинических рекомендаций Минздрава России, заболеваемость ДВККЛ составляет в среднем 4–5 на 100 тыс. населения в год [11].

На текущий момент стандартом 1-й линии терапии ДВККЛ является иммунотерапия ритуксимабом и CHOP (R-CHOP). Для больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВККЛ в зависимости от возраста и коморбидности могут применяться различные режимы химиотерапии, высокодозная химиотерапия и аутологичная ТГСК [12].

Об исследовании GO29365

GO29365 – международное исследование фазы Ib/II по оценке безопасности, переносимости и активности полатузумаба ведотина в комбинации с бендамустином и ритуксимабом или обинутизумабом при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме ДВККЛ. Пациенты, подходящие для включения в исследование, не являлись кандидатами для ТГСК на момент включения. В исследовании фазы II 80 пациентов с р/р ДВККЛ, ранее уже получивших интенсивное лечение, были рандомизированы для получения комбинации BR или BR в комбинации с полатузумабом ведотином в течение фиксированного интервала времени – шести циклов длительностью 21 день каждый. До участия в исследовании пациенты получили в среднем две линии терапии (от 1 до 7 в группе с полатузумабом ведотином, от 1 до 5 – в группе BR). Первичной конечной точкой был полный ответ на момент завершения лечения по результатам позитронно-эмиссионной томографии по оценке независимого наблюдательного комитета. Остальные ключевые конечные точки включали частоту объективного ответа (полный и частичный ответ) по оценке исследователей и наилучший объективный ответ по окончании лечения по оценке исследователей и независимого наблюдательного комитета. Конечные точки включали в себя длительность ответа, выживаемость без прогрессирования заболевания, бессобытийную выживаемость и общую выживаемость.

Результаты исследования показали, что 40% участников, получавших полатузумаб ведотин плюс BR, достигли полного ответа (n=16/40; 95% доверительный интервал – ДИ 25–57), так что на момент оценки заболевание у них не обнаруживалось, по сравнению с 18% пациентов в группе, где применялась только комбинация BR (n=7/40; 95% ДИ 7–33). Показатели частоты полного ответа оценивались независимым наблюдательным комитетом. Исследование также показало, что 45% пациентов, получавших полатузумаб ведотин плюс BR, достигли объективного ответа на конец лечения (n=18/40; 95% ДИ 29–62) по сравнению с 18% пациентов, получавших только BR (n=7/40; 95% ДИ 7–33). Из тех, кто получал полатузумаб ведотин плюс BR и достиг полного или частичного ответа, у 64% (n=16/25) длительность ответа составила не менее 6 мес по сравнению с 30% (n=3/10) пациентов, получавших только BR. Кроме того, у 48% (n=12/25) пациентов в группе полатузумаб ведотин плюс BR показатель длительности ответа составил не менее года по сравнению с 20% (n=2/10) пациентов с таким же результатом из тех, кто получал только BR. Неже-

лательные реакции, наблюдавшиеся не менее чем у 20% пациентов и при этом как минимум на 5% чаще у пациентов в группе полатузумаба ведотина плюс BR по сравнению с BR, включали низкий уровень лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, онемение, покалывание или боль в руках и ногах, диарею, лихорадку, снижение аппетита и пневмонию.

«Рош» в гематологии

Более 20 лет компания «Рош» занимается разработкой инновационных лекарственных препаратов, которые обеспечивают значительный прогресс в лечении злокачественных и незлокачественных гематологических заболеваний. Компания обладает обширными знаниями и опытом в этой терапевтической области. В настоящее время «Рош» прикладывает большие усилия и инвестирует в разработку инновационных

способов лечения пациентов, страдающих гематологическими заболеваниями. В нашем портфеле препаратов представлены ритуксимаб (Мабтера®), обинтузумаб (Газива®), полатузумаб ведотин (Polivy™)¹, венетоклакс² (в сотрудничестве с AbbVie) и эмицизумаб (Гемлибра®). Портфель исследуемых лекарственных препаратов для лечения онкогематологических заболеваний включает идасанутин – малую молекулу – антагонист взаимодействия MDM2 с p53, биспецифические антитела с участием Т-клеток, нацеленные на CD20 и CD3, а также атезолизумаб (Тецентрик®), моноклональное антитело, предназначенное для связывания с PD-L1. Наш научный опыт в сочетании с широким портфелем и линейкой перспективных препаратов предоставляют уникальную возможность для разработки комбинированных режимов терапии, направленных на дальнейшее улучшение жизни пациентов.

Литература/References

1. Medscape. FDA Approves First Chemoimmunotherapy for R/R Lymphoma Type. <https://www.medscape.com/viewarticle/914185>
2. Ducry L, Stump B. Antibody-drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies. *Bioconjug Chem* 2010; 21: 5–13.
3. ADC Review. What are antibody-drug conjugates? <https://adcreview.com/adc-university/adcs-101/antibody-drug-conjugates-adcs/>
4. Dorman D et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009; 114: 2721–9.
5. Pfeiffer M et al. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia* 2015; 29: 1578–86.
6. FDA approves first chemoimmunotherapy regimen for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-chemoimmunotherapy-regimen-patients-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell>
7. FDA approves polatuzumab vedotin-piiq for diffuse large B-cell lymphoma. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piiq-diffuse-large-b-cell-lymphoma>
8. Lyon, France. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, 2008.
9. Maurer JM et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1066–73.
10. Numbers derived from GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. <http://globocan.iarc.fr>
11. Клинические рекомендации. Диффузная В-крупноклеточная лимфома у взрослых. 2016. [Клинические рекомендации. Диффузная В-крупноклеточная лимфома у взрослых. 2016 (in Russian).]
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диффузной В-крупноклеточной лимфомы взрослых. Под ред. В.Г. Савченко, И.В. Поддубной, 2014. [Клинические рекомендации по диагностике и лечению диффузной В-крупноклеточной лимфомы взрослых. Под ред. В.Г. Савченко, И.В. Поддубной, 2014 (in Russian).]
13. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian).]

¹Препарат не зарегистрирован в РФ.

²Держателем регистрационного удостоверения в РФ является ООО «Эббви» [13].

На конгрессе ESMO представили результаты российского исследования препарата трифлуридин/типирацил у пациентов с рефрактерным метастатическим колоректальным раком

The results of the Russian study concerning trifluridine/tipiracil application in patients with refractory metastatic colorectal cancer presented at ESMO Congress

Париж (Франция), 5 июля 2019 г. В рамках 21-го Всемирного конгресса по злокачественным новообразованиям желудочно-кишечного тракта Европейского общества медицинской онкологии (ESMO-GI) в ходе постерной сессии были представлены результаты российского открытого несравнительного исследования препарата трифлуридин/типирацил у пациентов с рефрактерным метастатическим колоректальным раком (мКРР). Национальным координатором исследования является руководитель Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи, доктор медицинских наук, профессор В.М. Моисеенко. Ранее трифлуридин/типирацил изучался в международном двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы RECURSE, на основании результатов которого препарат зарегистрирован в 67 странах. Россия не принимала участие в данном исследовании.

Целью текущего исследования была оценка эффективности и безопасности трифлуридина/типирацила у российских пациентов с мКРР, у которых отмечалась рефрактерность или непереносимость стандартной химиотерапии. Предшествующая стандартная терапия до назначения трифлуридина/типирацила включала фторпиримидин, оксалиплатин, иринотекансодержащую химиотерапию, а также, если было доступно, лечение моноклональными антителами к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в случае дикого типа RAS. Первичной конечной точкой являлась 2-месячная выживаемость без прогрессирования (ВБП), определенная как процент пациентов, выживших и без прогрессирования заболевания в течение 2 мес. Конечная точка была сформулирована по результатам исследования RECURSE, в котором медиана выживаемости до прогрессирования в группе трифлуридина/типирацила составила 2 мес. Вторичные конечные точки включали ВБП (время от начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти), контроль над заболеванием (процент пациентов в сумме с полным и частичным ответом или стабилизацией заболевания), время до ухудшения ECOG до более 2. В исследование были включены 26 человек.

Первичная конечная точка была достигнута – 2-месячная ВБП составила 52%. Медиана ВБП достигла 4 мес (95% доверительный интервал – ДИ 1,8–7,4). Вероятность выживания через 2, 4 и 6 мес составила 0,6 (95% ДИ 0,4–0,8), 0,5 (95% ДИ 0,3–0,7) и 0,4 (95% ДИ 0,2–0,6). Контроль над заболеванием был достигнут у 60,0% пациентов (95% ДИ 38,7–78,9), при этом среди этих пациентов (15 человек) медиана контроля над заболеванием составила 8,4±5,5 мес, и у 93,3% пациентов продолжительность контроля над заболеванием составила 3 мес и более. Все пациенты достигли стабилизации заболевания. Среднее время до ухудшения показателя ECOG до 2 и более равно

7,7 мес. Исходный статус ECOG поддерживался у 13 (50,0%) пациентов, в то время как у 12 (46,2%) отмечено ухудшение ECOG до 2 и более (у двух – от 0 до 2, у шестерых – от 1 до 2 и у четырех – от 1 до 3).

Связанные с препаратом нежелательные явления были зарегистрированы у 76,9% пациентов, наиболее распространенными из них были нейтропения, диарея, снижение аппетита, тошнота, анемия и утомляемость.

Результаты российского исследования продемонстрировали эффективность и безопасность трифлуридина/типирацила у рефрактерных пациентов с мКРР, соответствующие таковым в исследовании RECURSE.

О колоректальном раке

По распространенности колоректальный рак занимает третье место в мире: в 2012 г. было диагностировано 1,4 млн новых случаев заболевания [1]. Каждый год от него умирают более 690 тыс. человек, и это заболевание является наиболее частой причиной смерти от злокачественных новообразований во всем мире после рака легких, печени и желудка [2]. У людей с метастазами (при распространении опухоли в другие органы и ткани) средняя выживаемость в течение 5 лет составляет приблизительно 11% [3]. Стандартные схемы химиотерапии для лечения распространенного мКРР включают фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан или препараты таргетной терапии, ингибирующие VEGF или EGFR.

Информация о препарате трифлуридин/типирацил

Препарат трифлуридин/типирацил представляет собой пероральный противоопухолевый препарат, состоящий из комбинации трифлуридина и типирацила, двойной механизм действия которого обеспечивает поддержание клинической активности. Препарат трифлуридин/типирацил зарегистрирован в Японии, США, Европейском союзе и во многих других странах. В Европейском союзе препарат трифлуридин/типирацил применяется для лечения взрослых пациентов с мКРР, ранее получавших химиотерапию на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана, а также ингибиторов VEGF и EGFR, или для тех, кому эта терапия не может быть назначена [4].

Препарат трифлуридин/типирацил одобрен Национальным институтом здравоохранения и клинического совершенствования (NICE) [5], клиническими рекомендациями NCCN [6, 7] и ESMO [8] для лечения взрослых пациентов с мКРР.

В июне 2015 г. компании «Сервье» и «Тайхо Фармасьютикал» заключили эксклюзивное лицензионное соглашение о совместной разработке и продвижении препарата трифлуридин/типирацил.

Литература/References

1. World Health Organisation. Globocan (2012), colorectal cancer. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=colorectal
2. Cancer Research UK. Worldwide cancer statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/mortality#heading-One>
3. American Cancer Society. Survival Rates for Colorectal Cancer, by Stage. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
4. European Medicines Agency. EPAR Lonsurf. <http://www.ema.europa.eu/ema/NICE TA405>
5. www.nice.org.uk/guidance/TA405
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Patients: Rectal Cancer, Version 1.2017.
8. Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–422.

В России зарегистрирован препарат для лечения раннего HER2-положительного рака молочной железы

The drug for the treatment of early HER2-positive breast cancer has been registered in Russia

- Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило новое показание к применению препарата трастузумаб эмтанзин.
- В клинических исследованиях препарат вдвое снизил риск рецидива при адъювантной терапии пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы (PMЖ) и инвазивной остаточной опухолью после неоадъювантной терапии таксаном и трастузумабом.

Москва, 16 августа 2019 г. Компания «Рош» сообщает о регистрации в России нового показания к применению трастузумаба эмтанзина (торговое наименование Кадсила®). Препарат может быть назначен в качестве адъювантной терапии пациентов с ранним HER2-положительным PMЖ и инвазивной остаточной опухолью после неоадъювантной терапии таксаном и трастузумабом. Обновленная инструкция по применению трастузумаба эмтанзина одобрена Министерством здравоохранения РФ и опубликована на портале Государственного реестра лекарственных средств [1].

Новое показание основано на результатах исследования III фазы KATHERINE, которое показало, что трастузумаб эмтанзин на 50% снижает риск рецидива инвазивной злокачественной опухоли молочной железы или смерти от любой причины по сравнению с адъювантной терапией трастузумабом у пациентов с ранним HER2-положительным PMЖ и инвазивной остаточной опухолью после неоадъювантной терапии таксаном и трастузумабом [2].

По данным 3-летнего наблюдения в исследовании, у 88,3% пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, не было рецидива PMЖ по сравнению с 77% пациентов, получавших трастузумаб. Абсолютное улучшение составило 11,3% [2]. Прогноз у пациентов, имеющих остаточную опухоль после проведенной неоадъювантной терапии, хуже, чем у пациентов, достигших полного патоморфоза [3, 4].

«Одобрение нового показания к применению трастузумаба эмтанзина – это значительный прогресс в лечении HER2-положительного PMЖ в России, – говорит Екатерина Фадеева, медицинский директор АО «Рош-Москва». – Снижая риск рецидивов заболевания, врачи приближаются к заветной цели – добиться излечения для каждой пациентки с ранней стадией PMЖ».

Повышение шансов на излечение является главной задачей в терапии раннего HER2-положительного PMЖ, которая может включать применение лекарственной терапии до и после операционного вмешательства [5, 6]. Несмотря на достигнутый прогресс, у многих пациентов наблюдаются рецидивы заболевания в долгосрочной перспективе [7]. Неоадъювантную терапию проводят перед хирургическим вмешательством с целью уменьшения опухолевой массы, улучшения отдаленных результатов лечения и оценки чувствительности опухоли к проводимому лечению. Адъювантная терапия проводится после операции и направлена на устранение оставшихся в организме опухолевых клеток, снижая тем самым риск рецидива онкологического заболевания [6].

Трастузумаб эмтанзин – это конъюгат моноклонального тела трастузумаба с химиопрепаратом эмтанзин, разработанный для доставки химиопрепарата непосредственно в HER2-положительные опухолевые клетки, потенциально ограничивая повреждение здоровых тканей [8, 9]. Препарат впервые зарегистрирован в России в 2015 г. для применения в лечении HER2-положительного метастатического PMЖ [1].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило заявку на регистрацию трастузумаба эмтанзина по нынешнему показанию в мае 2019 г., перед этим присвоив препарату статус «прорывной терапии», который призван ускорить разработку и исследования лекарственных средств для лечения опасных для жизни заболеваний [10].

PMЖ

В России PMЖ занимает первое место по распространенности, на него приходится 21,1% среди всех злокачественных опухолей у женщин. По данным на конец 2017 г., на учете с этим диагнозом находились 669 636 человек [11]. В 15–20% случаев диагностируется HER2-положительный PMЖ, клетки которого содержат рецепторы второго эпидермального фактора роста (HER2) [12]. Заболевание характеризуется агрессивным клиническим течением.

Об исследовании KATHERINE

KATHERINE – международное многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата трастузумаб эмтанзин по сравнению с препаратом трастузумаб в качестве адъювантной терапии у пациенток с HER2-положительным ранним PMЖ, у которых имеется инвазивная остаточная опухоль в молочной железе и/или подмышечных лимфатических узлах после проведенной неоадъювантной терапии, которая включала трастузумаб и химиотерапию таксанами. Первичной конечной точкой является iDFS, в данном исследовании этот показатель определяется как время от рандомизации до рецидива инвазивного PMЖ или смерти от любой причины. Вторичные конечные точки включают выживаемость без признаков болезни и общую выживаемость.

О препарате трастузумаб эмтанзин

Трастузумаб эмтанзин (Кадсила®) – это конъюгат моноклонального тела трастузумаба с химиопрепаратом эмтанзин, разработанный для проведения мощной химиотерапии непосредственно в HER2-положительных опухолевых клетках, потенциально ограничивая повреждение здоровых тканей [8, 9]. Препарат выпускается в форме лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 и 160 мг. В России зарегистрирован к применению в следующих показаниях:

- Лечение пациентов с метастатическим HER2-положительным PMЖ, ранее получавших лечение трастузумабом и таксаном (последовательно или в комбинации), которые получали предшествующее лечение метастатического заболевания или у которых произошло прогрессирование заболевания во время или в течение 6 мес после завершения адъювантной терапии.
- Адъювантная терапия пациентов с ранним HER2-положительным PMЖ и инвазивной остаточной опухолью после неоадъювантной терапии таксаном и трастузумабом.

О конъюгатах антитело–препарат

Конъюгаты антитело–препарат представляют собой новый класс таргетной терапии рака. Они сочетают в себе монокло-

нальное антитело и цитотоксический агент. В отличие от традиционной химиотерапии, действующей не избирательно и поражающей в том числе здоровые клетки, что обуславливает их высокую токсичность, конъюгаты антитело–препарат нацелены на опухолевые клетки, идентифицируемые конкретной молекулярной мишенью – специфическими белками на их поверхности. Моноклональное антитело связывается с этими белками и запускает процесс внедрения в клетки токсина. Благодаря этому достигается максимальная гибель опухолевых клеток, в то время как воздействие на нормальные клетки сводится к минимуму [13, 14].

«Рош» в лечении HER2-положительного РМЖ

Более 30 лет компания «Рош» ведет исследования гена HER2 и стремится к улучшению здоровья, повышению качества жизни и выживаемости пациентов с ранними и поздними стадиями HER2-положительного заболевания. Компания «Рош» разработала три инновационных препарата, которые помогли трансформировать лечение HER2-положительного РМЖ: трастузумаб (Герцептин®), пертузумаб (Перьета®) и трастузумаб эмтанзин (Кадсила®). Препараты назначаются по результатам диагностического теста на экспрессию HER2, который помогает определить вероятность ответа на терапию у каждого пациента.

Литература/References

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кадсила®. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Kadsila®. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian)]
2. Von Minckwitz G et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (7): 617–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
3. Cortazar P et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384 (9938): 164–72.
4. Gianni L et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet* 2016; 387 (6): 791–800.
5. Scharl A et al. The Right Treatment for the Right Patient – Personalised Treatment of Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenbeilkd* 2015; 75 (7): 683–91.
6. Johns Hopkins Medicine. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy. http://www.hopkinsmedicine.org/breast_center/treatments_services/medical_oncology/neoadjuvant_adjuvant_chemotherapy.html
7. Slamon D et al. BCIRG 006 trial. Presented at: SABCS; 2015 Dec 6–10; San Antonio, TX, USA. Abstract #55-04.
8. Hurvitz SA et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (9): 1157–63.
9. Verma S et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367 (19): 1783–91.
10. US Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy. <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm>.
11. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. HELL. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2018 (in Russian).]
12. Wolff AC et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31 (31): 3997–4013.
13. Ducry L. Antibody-drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies. *Bioconjug Chem* 2010; 21: 5–13.
14. ADC Review. What are antibody-drug conjugates? <https://adcreview.com/adc-university/adcs-101/antibody-drug-conjugates-adcs>

FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило препарат энтректиниб для применения при метастатическом немелкоклеточном раке легкого (HMPЛ) с перестройками гена ROS1 и солидных опухолях с перестройками генов NTRK

FDA (U.S. Food and Drug Administration) approves entrectinib for ROS1 metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and NTRK solid tumors

- Это первый одобренный FDA препарат для лечения опухолей с перестройками генов ROS1 и NTRK, который продемонстрировал ответ при наличии метастазов в головном мозге.
- Первый препарат компании «Рош» для лечения солидных опухолей вне зависимости от их локализации, получивший одобрение FDA.

Москва, 21 августа 2019 г. Компания «Рош» сообщила, что FDA одобрило препарат энтректиниб (Rozlytrek™)* для лечения взрослых пациентов с метастатическим HMPЛ с перестройками гена ROS1. FDA также зарегистрировало энтректиниб по процедуре ускоренного одобрения для взрослых и педиатрических пациентов в возрасте от 12 лет с солидными опухолями с перестройками генов нейротрофной рецепторной тирозинкиназы (NTRK) без известной мутации приобретенной резистентности, при наличии метастазов, или когда хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, при прогрессировании либо отсутствии приемлемой альтернативной терапии. Эти решения основаны на результатах интегрированного анализа данных исследований фазы II STARTRK-2, фазы I STARTRK-1 и фазы I ALKA-372-001, а также данных исследования фазы I/II STARTRK-NG. В рамках интегрированного анализа изучалось применение препарата энтректиниб при нескольких типах солидных опухолей, среди которых рак молочной железы, холангиокарцинома, колоректальный, гинекологический, нейроэндокринный рак, HMPЛ, рак слюнной железы, рак поджелудочной железы, саркома и рак щитовидной железы. При ROS1-положительном метастатическом HMPЛ в результате лечения энтректинибом объем опухоли уменьшился у 78% пациентов (частота объективного ответа; n=51), длительность ответа составляла от 1,8 до 36,8+ мес (n=40 из 51) [1]. Кроме того, применение энтректиниба привело к уменьшению объема опухоли более чем у 1/2 пациентов с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов NTRK (частота объективного ответа 57%; n=54), объективный ответ наблюдался при 10 различных типах опухолей (длительность ответа от 2,8 до 26,0+ мес; n=31 из 54). Объективный ответ на терапию энтректинибом наблюдался также у пациентов с наличием метастазов в центральную нервную систему на начало исследования. «Одобрение энтректиниба FDA для применения при двух редких видах онкозаболеваний – это важное достижение, в нем сочетается применение таргетного препарата и геномного тестирования, благодаря чему нуждающиеся пациенты получают новый вариант лечения, – говорит доктор Сандра Хорнинг, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов

«Рош». – Энтректиниб – это первый одобренный FDA препарат, который селективно нацелен на перестройки генов ROS1 и NTRK, и, что очень важно, энтректиниб помог достичь ответа на терапию при этих редких типах опухолей также при наличии метастазов в головном мозге». Наиболее частыми нежелательными явлениями (20% и более) при лечении энтректинибом были слабость, запор, изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), отеки, головокружение, диарея, тошнота, нарушение чувствительности, одышка, мышечные боли (миалгия), когнитивные нарушения, увеличение массы тела, кашель, рвота, лихорадка (гипертермия), боль в суставах (артралгия) и нарушения зрения [1]. Процедура ускоренного одобрения FDA позволяет условно одобрять препараты, которые могут восполнить неудовлетворенную медицинскую потребность в лечении серьезных или угрожающих жизни заболеваний или состояний [2]. Ускоренное одобрение показателя для солидных опухолей с перестройками генов NTRK основывается на показателях частоты и длительности ответа, дальнейшее подтверждение одобрения возможно при обосновании и описании клинической пользы препарата в подтверждающих исследованиях. Тестирование на наличие перестроек генов ROS1 при HMPЛ и NTRK при любых солидных опухолях – единственный способ определить пациентов, которым показано лечение энтректинибом. Компания «Рош» использует свой опыт в разработке персонализированных лекарственных препаратов и передовой диагностики совместно с компанией Foundation Medicine, чтобы помочь выявить пациентов с перестройками генов ROS1 и NTRK. Компания Foundation Medicine направит в FDA заявку на одобрение теста FoundationOneRCDx в качестве сопроводительной диагностики для препарата энтректиниб. В настоящее время одобренная FDA сопроводительная диагностика для препарата энтректиниб отсутствует.

Об интегрированном анализе

Решение об одобрении энтректиниба основано на результатах интегрированного анализа, включающего данные лечения 51 пациента с ROS1-положительным HMPЛ и 54 пациентов с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов NTRK (10 типов опухолей, более 19 гистологических типов) из исследований фазы II STARTRK-2, фазы I STARTRK-1 и фазы I ALKA-372-001. Решение также принято на основе результатов исследования фазы I/II STARTRK-NG с участием педиатрических пациентов [1]. Исследования проводились более чем в 150 центрах, в них были включены пациенты из 15 стран. Оценка безопасности проводилась в рамках интегрированного анализа данных по 355 участникам из этих 4 исследований.

*Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации по состоянию на 20.08.2019.

О ROS1-положительном НМРЛ

ROS1 – тирозинкиназа (фермент), влияет на рост и пролиферацию клеток. Перестройка гена ROS1 приводит к бесконтрольному росту и пролиферации злокачественных клеток. Блокирование этого аномального сигнального пути может привести к уменьшению опухоли и гибели опухолевых клеток. Перестройка гена ROS1 встречается в 1–2% случаев НМРЛ [3]. Рак легкого является основной причиной онкологической смертности в мире. Каждый год от этой болезни умирают более 1,5 млн человек, что соответствует более чем 4 тыс. смертей ежедневно [4]. НМРЛ является наиболее распространенным типом рака легкого, на который приходится 85% всех случаев заболевания [5]. Перестройка гена ROS1 встречается у любых пациентов с НМРЛ, однако наиболее часто наблюдается у молодых пациентов, которые никогда не курили [3].

Об опухолях с перестройками генов NTRK

Онкологические заболевания со слиянием генов NTRK возникают, когда гены NTRK 1/2/3 сливаются с другими генами, что приводит к изменению белков TRK (TrKA/TrKB/TrKC), способных активировать сигнальные пути, связанные с пролиферацией при определенных типах опухолей. Перестройки генов NTRK не являются специфичными для гистологического типа или локализации опухоли. Это означает, что они могут присутствовать в солидных опухолях самых разных типов, включая рак молочной железы, холангиокарциному, колоректальный рак, гинекологические и нейроэндокринные опухоли, НМРЛ, рак слюнной и поджелудочной желез, саркомы и рак щитовидной железы [6].

Об энтректиниб

Энтректиниб (Rozlytrek™) – это пероральный препарат, предназначенный для применения у взрослых с метастатическим НМРЛ с перестройкой гена ROS1, у взрослых и педиатрических пациентов в возрасте 12 лет и старше с солидными опу-

холями с перестройками генов NTRK без известной мутации приобретенной резистентности, при метастазировании, или когда хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, при наличии прогрессирования после лечения или отсутствии удовлетворительной альтернативной терапии [1]. Это селективный ингибитор тирозинкиназ TRK A/B/C и ROS1, активация которых способствует пролиферации при некоторых типах рака. Энтректиниб способен блокировать киназную активность белков ROS1 и TRK и приводить к гибели злокачественных клеток с перестройками генов ROS1 или NTRK [7, 8]. Препарат энтректиниб впервые зарегистрирован 18 июня 2019 г. Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии (MHLW) для лечения взрослых и детей с местно-распространенными рецидивирующими солидными опухолями с перестройками генов NTRK. Ранее препарат получил статус «сакигакаэ» («пионер») для ускоренного рассмотрения в MHLW. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) предоставило препарату статус PRIME (Программа ускоренной регистрации лекарственных средств) [9].

«Рош» в борьбе с раком легкого

Проблема терапии рака легкого является одним из основных направлений инвестиций компании «Рош». Мы стремимся к разработке новых подходов, лекарственных препаратов и тестов, которые могут помочь людям, страдающим этим смертельно опасным заболеванием. Наша цель заключается в предоставлении эффективных методов лечения всем пациентам с диагнозом «рак легкого». В настоящее время в портфеле компании «Рош» в зависимости от статуса регистрации в конкретной стране представлено до 5 препаратов для лечения различных видов рака легкого; в разработке находится более 10 препаратов, нацеленных на наиболее распространенные генетические факторы развития рака легкого, а также на стимуляцию иммунной системы для борьбы с этим заболеванием.

Литература/References

1. Неопубликованные данные компании «Рош» (F. Hoffman La Roche Ltd). [Neopublikovannyye dannyye kompanii "Rosb" (F. Hoffman La Roche Ltd.) (in Russian).]
2. US Food and Drug Administration. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>
3. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30 (8): 863–70.
4. GLOBOCAN. Lung Cancer. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
5. American Cancer Society. What Is Non-Small Cell Lung Cancer? <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>
6. Demetri GD et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with NTRK Fusion-Positive (NTRK-fp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at ESMO 2018; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Abstract LBA17.
7. Ahn M-J, Cho BC, Siena S et al. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; October 15–18, 2017; Yokohama, Japan. Abstract 8564.
8. Rolfo, et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24 (11): 1493–500.
9. F. Hoffman La Roche Ltd. Data on file.

Европейская комиссия одобрила пембролизумаб в комбинации с акситинибом в 1-й линии терапии больных распространенным почечно-клеточным раком

European Commission approves pembrolizumab in combination with axitinib as first-line treatment for patients with advanced renal cell cancer

Пембролизумаб – первый PD-1-ингибитор, одобренный в Европе для комбинированной терапии больных почечно-клеточным раком (ПКР) во всех группах риска IMDC

30.09.2019. Компания MSD сообщила, что Европейское медицинское агентство (EMA) одобрило пембролизумаб в комбинации с акситинибом для терапии 1-й линии у пациентов с распространенным ПКР всех групп риска IMDC. Пембролизумаб в комбинации с акситинибом продемонстрировал снижение риска смерти на 47% по сравнению с суинитинибом (отношение рисков 0,53; исследование III фазы KEYNOTE-426).

«Потребность в новых терапевтических опциях для распространенного ПКР крайне высока, поскольку большинство пациентов погибают в течение 5 лет после установления диагноза», – сообщил профессор Томас Паулс (Thomas Powles), директор Онкологического центра Бартс (Barts Cancer Centre).

Одобрение EMA позволит использовать комбинацию пембролизумаба с акситинибом во всех 28 странах – участницах Евросоюза, а также в Исландии, Лихтенштейне и Норвегии.

«Одобрение пембролизумаба в комбинации с акситинибом для лечения распространенного ПКР знаменует важный этап в нашем стремлении помочь пациентам, страдающим этим агрессивным заболеванием», – сообщил доктор Скотт Еббингаус (Scott Ebbinghaus), вице-президент отдела клинических исследований научно-исследовательского подразделения MSD. – Внедрение в практику более эффективного варианта 1-й линии терапии крайне важно как для пациентов с распространенным ПКР, так и для врачей-онкологов, которые занимаются лечением данной патологии».

О ПКР в Европе

ПКР является наиболее распространенным типом рака почки; приблизительно в 9 из 10 случаев рака почки выявляют именно его. ПКР встречается у мужчин примерно в 2 раза чаще, чем у женщин. Факторы риска включают курение, ожирение, воздействие определенных веществ на рабочем месте и высокое кровяное давление. В 2018 г. во всем мире было выявлено приблизительно 403 тыс. случаев рака почки, и около 175 тыс. человек умерли от этого заболевания. Только в Европе в 2018 г. было выявлено 136 500 новых случаев рака почки и около 54 700 человек умерли от этого заболевания.

О пембролизумабе

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке.

Пембролизумаб был впервые зарегистрирован в 2014 г. в США для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, у которых выявлено прогрессирование заболевания после предшествующей терапии. Позже препарат был одобрен для терапии пациентов по 14 показаниям.

Пембролизумаб был впервые зарегистрирован в России в ноябре 2016 г. В настоящее время препарат одобрен к применению по 9 показаниям для лечения пациентов.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

В России зарегистрирован инновационный препарат для лечения ВИЧ

The innovative drug was registered in Russia for treatment of HIV infection

09.07.2019. Компания MSD сообщает, что 4 июня 2019 г. Минздрав России зарегистрировал препарат доравирин (международное непатентованное наименование) для лечения ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Доравирин относится к классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы нового поколения с режимом приема 1 раз в сутки во время еды или натощак [1]. Эффективность и безопасность доравирин клинически показана в ходе крупных рандомизированных многоцентровых исследований III фазы DRIVE-FORWARD [2], DRIVE-AHEAD [3], DRIVE-SHIFT [4] у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, как получавших, так и не получавших ранее антиретровирусную терапию.

Марван Акар, генеральный директор MSD в России и странах ЕАЭС: «Расширяя портфель инновационной антиретровирусной терапии новыми разработками, компания MSD поддерживает профессиональное экспертное сообщество, а также пациентов в борьбе с ВИЧ. Сегодня я рад объявить о государственной регистрации препарата доравирин, который в ближайшее время станет доступен. Я уверен, что препарат откроет новые возможности для лечения ВИЧ-инфекции».

Наша приверженность терапии ВИЧ

Вот уже более 30 лет компания MSD неуклонно реализует научные исследования и открывает новые горизонты в области терапии ВИЧ, при этом мы продолжаем руководствоваться убеждением в том, что впереди нас ждут еще более важные достижения в области медицины. Мы делаем акцент на продолжении исследований, которые сосредоточены на еще не удовлетворенных потребностях и помогают людям с ВИЧ и их окружению. Мы по-прежнему привержены работе рука об руку с нашими партнерами, действующими вместе с сообществом пациентов с ВИЧ, для решения сложных проблем, способствуя непрерывному прогрессу.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Литература/References

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Пивелтра. [Instruktsia po meditsinskomu primeneniui preparata Pivelttra (in Russian)]
2. Molina J-M, Squires K, Sax PE et al. for the DRIVE-FORWARD Study Group. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018; DOI: 10.1016/S2352-3018(18)30021-3
3. Orkin C, Squires K, Molina J-M et al. Dolutegravir/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis* 2019; 68 (4): 535–44.
4. Johnson M, Kumar P, Molina JM et al. Switching to Dolutegravir/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 81 (4): 463–72. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002056