

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

Современная Онкология

2021

Том 23, №1

Тема номера: Клиническая онкология

Journal of Modern Oncology

2021

Vol. 23, No. 1

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 23, №1, 2021

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

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

Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).

Журнал индексируется в следующих базах данных: ядро РИНЦ, Scopus.

Главный редактор

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

Ответственные секретари

Огнерубов Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Тамбов, Россия

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

Редакционная коллегия

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, 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

Кадагидзе Заира Григорьевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, 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, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

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

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Россия

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

Редакционный совет

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

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

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, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

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

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

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

Ван де Вельде Корнелис, профессор, Университетский медицинский центр, Лейден, Нидерланды

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

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

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

consiliummedicum.ru

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

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

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

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Светлана Каргина
+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева,

Евгения Аратова, Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

Типография: ООО «РПК «ЗЕТАПРИНТ»

115088, Москва, 2-й Южнопортовый пр.,

д. 26А, стр. 31



Journal of Modern Oncology

Vol. 23, No. 1, 2021

modernonco.orscience.ru

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholarly Journal for healthcare professionals, based on the principles of evidence-based medicine. This periodical publishes papers of scientists and practitioners-oncologist not only from Russia as well as from the near and far abroad. The Journal publishes articles on clinical problems in oncology.

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

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

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and Scopus.

Editor-in-Chief

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

Executive secretaries

Nikolai A. Ognerubov,
M.D., Ph.D., Professor,
Derzhavin Tambov State
University, Tambov, Russia

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

Editorial Board

Ivan S. Stiliidi, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences 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, 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

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 – branch of Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

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

Vitalii V. Omel'ianovskii, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education, Research
Financial Institute, Moscow, Russia

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

Editorial Council

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

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

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. Kushlinskii, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian
Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine
and Dentistry, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 5000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 45140.

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

consiliummedicum.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. 2021.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106
127055, Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Svetlana Kargina
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

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

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editors-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva,
Evgeniia Aratova, Mariia Manziuk
Design and layout: Larisa Kapryrina

Printing House: RPK ZETAPRINT
26A-31 Yuzhnoportovoy 2nd proezd,
Moscow, Russia



КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Клинические рекомендации

Рак молочной железы

Ю.Ю. Андреева, Л.Г. Жукова, Л.Э. Завалишина, А.Д. Закирходжаев, И.А. Королева, А.В. Назаренко, Р.М. Палтуев, А.А. Пароконная, А.В. Петровский, С.М. Портной, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, М.Б. Стенина, А.М. Степанова, О.П. Трофимова, С.А. Тюляндин, Г.А. Франк, М.А. Фролова, Ю.С. Шатова, А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян

Сотрудничество

Страница Кокрейнской библиотеки

Новости

Итоги обсуждения места и роли ингибиторов PARP в современном алгоритме лечения пациентов с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, ассоциированным с наследственной мутацией BRCA. Результаты интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятий на базе платформы «ОнкоФорум»

Новости

Пикрэй – основные вопросы на старте: кого тестировать? кого лечить? как лечить? Обзор спутникового симпозиума компании «Новартис Фарма», состоявшегося в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (в онлайн-формате). 29 января 2021 года
С.А. Тюляндин, Е.В. Артамонова, В.А. Чубенко

Новости

Не дайте ей исчезнуть: новые возможности продления жизни пациенток с HR+ HER2-распространенным раком молочной железы. Обзор спутникового симпозиума, состоявшегося в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (в онлайн-формате)
Е.В. Артамонова, И.В. Колядина

Оригинальная статья

Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток
Т.Н. Соколова, С.Н. Алексахина, Г.А. Янус, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, А.Н. Лысенко, Р.А. Зуков, А.В. Зюзюкина, Ю.Н. Мурунова, Е.И. Россоха, С.Ю. Бахарев, Е.А. Басова, Т.А. Касмынина, И.С. Шумская, Я.И. Бакшун, Х.С. Мусаева, А.И. Хасанова, В.Н. Дмитриев, М.Б. Болиева, К.Х. Гадзаова, О.Л. Петренко, Д.А. Максимов, В.И. Владимиров, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова, М.В. Кибисхева, Э.М. Хамгоков, А.Е. Васильев, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов

Оригинальная статья

Анализ эффективности и безопасности терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, предлеченных ингибиторами CDK4/6 в условиях реальной российской практики
И.В. Колядина, Н.Р. Абидова, А.А. Аюбян, Г.В. Антонова, О.И. Арапова, Э.А. Боброва, Л.В. Болотина, Ч.Х. Валиахметова, А.В. Васильевская, Л.Ю. Владимирова, М.В. Волконский, И.П. Ганьшина, И.Е. Гудкова, А.С. Дергунов, И.В. Евстигнеева, В.С. Егуренкова, А.В. Емшанов, Л.Г. Жукова, Е.В. Зуева, Е.В. Карабина, Д.Д. Колоколов, С.С. Кузьмичева, И.А. Луев, К.С. Майстренко, Е.В. Маркизова, В.В. Марфутов, С.П. Медведев, Ю.И. Мерзликина, Т.А. Нерсесова, Е.Г. Овчинникова, С.А. Орлова, А.Ю. Саманева, О.А. Стативко, А.Э. Сторозакова, Д.Л. Строяковский, А.В. Султанбаев, Н.И. Текеева, Н.В. Фадеева, А.Н. Фёдорова, О.М. Шалаева, И.А. Шангина, О.Н. Широкова, А.Р. Шумских, М.Ж. Якубова

Обзор

Перспективы в терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы
И.П. Ганьшина, О.О. Гордеева, М.Ш. Манукян

Оригинальная статья

Прогностическая роль клинико-биологических факторов и параметров гормонального фона у больных первично неоперабельным HER2-негативным раком молочной железы
Н.Ю. Саманева, Л.Ю. Владимирова, И.В. Колядина, Е.М. Франциянц, А.Э. Сторозакова, В.А. Бандовкина, Е.А. Калабанова, С.Н. Кабанов, Я.В. Светлицкая, А.В. Тишина, М.О. Ежова

Обзор

Антиангиогенная терапия при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом
И.П. Ганьшина, К.А. Иванова, О.О. Гордеева, А.В. Архипов, Л.Г. Жукова

Обзор

Актуальные проблемы лечения местно-распространенного и метастатического плоскоклеточного рака кожи
А.В. Игнатова

Оригинальная статья

Эндоскопическая семиотика метастатических опухолей бронхов
А.Ю. Концевая, М.А. Крыловецкая, О.А. Малихова, И.Г. Комаров

CLINICAL ONCOLOGY

5 Guidelines
Breast cancer

Iuliia Iu. Andreeva, Liudmila G. Zhukova, Larisa E. Zavalishina, Aziz D. Zakiriakhodzhayev, Irina A. Koroleva, Aleksei V. Nazarenko, Ruslan M. Paltuev, Anastasiia A. Parokonnyaya, Aleksandr V. Petrovskii, Sergei M. Portnoi, Vladimir F. Semiglazov, Tatiana Iu. Semiglazova, Marina B. Stenina, Aleksandra M. Stepanova, Oxana P. Trofimova, Sergey A. Tyulyandin, Georgii A. Frank, Mona A. Frolova, Iuliana S. Shatova, Aleksei A. Nevolskikh, Sergei A. Ivanov, Zhanna V. Khalilova, Tigran G. Gevorkian

42 Collaboration
The Cochrane Library page

45 News
Role and place of PARP inhibitors in the modern treatment algorithm of BRCA-associated HER2-negative metastatic breast cancer. Results of the educational and discussion events based on the "OncoForum" platform

48 News
Pigray – basic questions at the start: whom to test? whom to treat? how to treat? Event review of the satellite symposium. RUSSCO Big Conference "Breast Cancer" (online). January 29th, 2021
Sergey A. Tjulandin, Elena V. Artamonova, Viacheslav A. Chubenko

53 News
Don't let it disappear: new opportunities to prolong the life of HR+ HER2- advanced breast cancer patients. Event review of the satellite symposium. RUSSCO Big Conference "Breast Cancer" (online)
Elena V. Artamonova, Irina N. Kolyadina

61 Original Article
The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia
Tatiana N. Sokolova, Svetlana N. Aleksakhina, Grigoriy A. Yanus, Aleksandr V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Anna N. Lysenko, Ruslan A. Zukov, Alena V. Zyuzyukina, Yulia N. Murunova, Elena I. Rossokha, Sergey Y. Bakharev, Elena A. Basova, Tatiana A. Kasmyнина, Irina S. Shumskaya, Yana I. Bakshun, Khedi S. Musayeva, Alia I. Khasanova, Vadim N. Dmitriev, Marina B. Bolieva, Christina H. Gadzaova, Oleg L. Petrenko, Dmitriy A. Maksimov, Vladimir I. Vladimirov, Viktor E. Goldberg, Nataliya O. Popova, Marianna V. Kibisheva, Zaur M. Khamgokov, Alexey E. Vasilyev, Aglaya G. Iyevleva, Evgeny N. Imyanitov

68 Original Article
Analysis of the efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer pretreated with CDK4/6 inhibitors in real Russian practice
Irina V. Kolyadina, Natalia R. Abidova, Arshak A. Akopyan, Galina V. Antonova, Oksana I. Arapova, Elvira A. Bobrova, Larisa V. Bolotina, Chulpan Kh. Valiakmetova, Anna V. Vasilevskaya, Lyubov Yu. Vladimirova, Mikhail V. Volkonskiy, Inna P. Ganshina, Irina E. Gudkova, Alexander S. Dergunov, Irina V. Evstigneeva, Viktoria S. Egurenkova, Aleksei V. Emshanov, Lyudmila G. Zhukova, Elena V. Zueva, Elena V. Karabina, James J. Kolokolov, Svetlana V. Kuzmicheva, Olesya A. Kuchevskaya, Ivan A. Luev, Ksenia S. Maistrenko, Elena V. Markizova, Vasily V. Marfutov, Sergey P. Medvedev, Yulia I. Merzlikina, Tatyana A. Nersesova, Elena G. Ovchinnikova, Svetlana A. Orlova, Natalia Yu. Samanava, Olesya A. Stativko, Anna E. Storozhakova, Daniil L. Stroyakovskiy, Alexander V. Sultanbaev, Asiat I. Tekeeva, Natalia V. Fadeeva, Alina N. Fedorova, Oksana M. Shalavaeva, Irina A. Shangina, Oksana N. Shirokova, Alisa R. Shumskikh, Mariam Zh. Yakubova

78 Review
Opportunities for metastatic triple negative breast cancer therapy
Inna P. Ganshina, Olga O. Gordeeva, Mariam Sh. Manukian

82 Original Article
Prognostic role of clinical and biological factors and parameters of hormonal profile in patients with primary inoperable HER2-negative breast cancer
Natalia Iu. Samanava, Liubov Iu. Vladimirova, Irina V. Kolyadina, Elena M. Frantsiyants, Anna E. Storozhakova, Valeriya A. Bandovkina, Elena A. Kalabanova, Sergei N. Kabanov, Iana V. Svetitskaya, Anna V. Tishina, Mariia O. Ezhova

88 Review
Antiangiogenic therapy for breast cancer with triple negative phenotype
Inna P. Ganshina, Kristina A. Ivanova, Olga O. Gordeeva, Aleksandr V. Arkhipov, Liudmila G. Zhukova

94 Review
Actual treatment options for locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma
Anastasia V. Ignatova

100 Original Article
Endoscopic semiotics of metastatic bronchial tumors
Anna Yu. Kontsevaya, Mariia A. Krylovetskaia, Olga A. Malikhova, Igor G. Komarov

Оригинальная статья

Серозные пограничные опухоли яичников: современные возможности ультразвуковой диагностики в мониторинге течения болезни после органосохраняющих операций

И.Ю. Давыдова, М.А. Чекалова, А.И. Карселадзе, В.В. Кузнецов, Л.А. Мещерякова, Т.В. Деды, Е.Ю. Черкасов, А.С. Жарова

106 Original Article

Serous borderline ovarian tumors: modern possibilities of ultrasound diagnostics in monitoring the course of the disease after organ-preserving operations

Irina Iu. Davydova, Marina A. Chekalova, Apollon I. Karseladze, Viktor V. Kuznetsov, Liudmila A. Meshcherikova, Tatiana V. Dedy, Evgenii Iu. Cherkasov, Alena S. Zharova

Клинический случай

Лечение распространенного мелкоклеточного рака легкого.**Клинический случай и обзор литературы**

К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева

112 Clinical Case

Treatment of advanced small cell lung cancer. Clinical case and literature review

Konstantin V. Menshikov, Aleksandr V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva

Оригинальная статья

Сравнение эффективности первой линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого: сетевой метаанализ данных общей выживаемости

А.А. Богданов, Ф.В. Моисеенко, В.В. Егоренков, А.А. Богданов, Н.М. Волков, М.Ю. Федянин

Original Article

116 Comparison of the efficacy of first-line therapy with different generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced EGFR-associated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of overall survival data

Aleksey A. Bogdanov, Fedor V. Moiseenko, Vitalii V. Egorenkov, Andrey A. Bogdanov, Nikita M. Volkov, Mikhail Yu. Fedyanin

Обзор

Рак желудка. Клиническая значимость экспрессии ключевых компонентов контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1

О.В. Ковалева, П.П. Подлесная, А.Н. Грачев, В.Л. Чанг, Н.А. Огнерубов, Н.Е. Кушлинский

122 Review

Stomach cancer. Clinical significance of the expression of key components of PD-1/PD-L1 immune checkpoint

Olga V. Kovaleva, Polina A. Podlesnaya, Alexei N. Gratchev, Victor L. Chang, Nikolai A. Ognerubov, Nikolai E. Kushlinski

Обзор

Дифференциальный диагноз и лечение редких форм первичных новообразований брюшины – солитарной фиброзной и десмопластической мелкокруглоклеточной опухолей

А.Г. Абдуллаев, Н.А. Козлов, Н.К. Шахпазьян, А.В. Цыганкова

128 Review

Differential diagnosis and treatment of rare forms of primary peritoneal tumors – solitary fibrous and desmoplastic small round cell tumors

Amir G. Abdullaev, Nikolai A. Kozlov, Nikolai K. Schakhpazyan, Anna V. Tsygankova

Оригинальная статья

Оценка и коррекция гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком на фоне 1-й линии системной терапии

Ю.В. Алексеева, Т.Ю. Семиглазова, С.М. Шарашенидзе, Е.В. Ткаченко, Б.С. Каспаров, Н.А. Бриш, Г.М. Телетаева, Л.В. Филатова, М.И. Служев, В.В. Семиглазов, С.А. Проценко, А.М. Беляев

Original Article

133 Assessment and correction of the geriatric status of patients with metastatic colorectal cancer during the first-line systemic therapy

Yuliia V. Alekseeva, Tatiana Yu. Semiglazova, Sofiko M. Sharashenidze, Elena V. Tkachenko, Boris S. Kasparov, Nadezhda A. Brish, Gulfiia M. Teletava, Larisa V. Filatova, Maksim I. Sluzhev, Vladislav V. Semiglazov, Svetlana A. Protsenko, Aleksei M. Belyaev

Обзор

Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы

Т.С. Дикова, А.Ю. Зацепина, Д.С. Федоринов, В.К. Лядов

141 Review

Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatosis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: review

Tatyana S. Dikova, Alina Yu. Zatssepina, Denis S. Fedorin, Vladimir K. Lyadov

Оригинальная статья

Диагностика и мониторинг минимальной остаточной болезни при остром мегакариобластном лейкозе у детей

А.Д. Палладина, А.В. Попа, Т.Т. Валиев, В.Г. Никитаев, О.А. Чернышева, Н.А. Купрышина, И.Н. Серебрякова, Т.В. Шведова, К.Л. Кондратчик, Н.Н. Тупицын

Original Article

148 Detection and monitoring of minimal residual disease in acute megakaryoblastic leukemia in children

Alexandra D. Palladina, Aleksandr V. Popa, Timur T. Valiev, Valentin G. Nikitaev, Olga A. Chernysheva, Natalia A. Kupryshina, Irina N. Serebryakova, Tamara V. Shvedova, Konstantin L. Kondratichik, Nikolai N. Tupitsyn

Клинический случай

Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака леватинобом.**Клинический случай и обзор литературы**

К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, К.Т. Ахметгареева, Д.О. Липатов

Clinical Case

156 Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with lenvatinib. Case report and literature review

Konstantin V. Menshikov, Aleksandr V. Sultanbaev, Kamila T. Akhmetgarееva, Danila O. Lipatov

Практический опыт

Изолированные метастазы в селезенку при раке ободочной кишки: клинические наблюдения

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, М.А. Огнерубова

Best Practice

162 Isolated splenic metastases from colon cancer: clinical observations

Nikolai A. Ognerubov, Tatyana S. Antipova, Marina A. Ognerubova

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Мнение экспертов

Современные подходы к первой линии терапии CD30-позитивных периферических Т-клеточных лимфом. Экспертный совет. Резолюция.

И.В. Поддубная, Е.А. Барях, С.В. Волошин, Л.Г. Горенкова, К.Д. Капланов, А.М. Ковригина, Н.Б. Михайлова, Т.И. Поспелова, В.В. Птушкин, Г.С. Тумян, Н.А. Фалалеева, Г.Н. Хусайнова

ONCOHEMATOLOGY

Experts Opinion

167 Modern approaches in the first line treatment of CD30-positive peripheral T-cell lymphomas. Expert Board. Resolution.

Irina V. Poddubnaya, Elena A. Bariakh, Sergei V. Voloshin, Liliia G. Gorenkova, Kamil D. Kaplanov, Alla M. Kovrigina, Nataliia B. Mikhailova, Tatiana I. Pospelova, Vadim V. Ptushkin, Gaiane S. Tumian, Natalia A. Falaleeva, Gulnara N. Khusainova

Обзор

Новое в лечении фолликулярной лимфомы/лимфомы маргинальной зоны (по материалам конгресса Американской ассоциации гематологов – 2020)

Л.Г. Бабичева

Review

172 New developments in the treatment of follicular lymphoma/marginal zone lymphoma (according to the Congress of the American Society of Hematology – 2020)

Lali G. Babicheva

Обзор

Лимфома Ходжкина. Новости конференций ASCO, EHA and ASH 2020 г.

Е.А. Демина

Review

185 Hodgkin lymphoma. ASCO, EHA and ASH 2020 news

Elena A. Demina

Обзор

Роль позитронно-эмиссионной томографии при различных вариантах злокачественных лимфом: итоги 2020 года

В.О. Саржевский, О.В. Мухортова

Review

192 The role of positron emission tomography in different types of malignant lymphomas: the results of 2020

Vladislav O. Sarzhevskiy, Olga V. Mukhortova

Рак молочной железы

Клинические рекомендации

Л.Г. Жукова¹, Ю.Ю. Андреева², Л.Э. Завалишина², А.Д. Закирходжаев³, И.А. Королева⁴, А.В. Назаренко¹, Р.М. Палтуев⁵, А.А. Пароконная^{6,7}, А.В. Петровский⁶, С.М. Портной⁸, В.Ф. Семиглазов⁵, Т.Ю. Семиглазова^{5,9}, М.Б. Стенина⁶, А.М. Степанова¹⁰, О.П. Трофимова^{2,6}, С.А. Тюляндин⁶, Г.А. Франк², М.А. Фролова⁶, Ю.С. Шатова¹¹, А.А. Невольских¹², С.А. Иванов¹², Ж.В. Хайлова¹², Т.Г. Геворкян⁶

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

³Московский научно-исследовательского онкологического институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ЧУОО ВО «Медицинский университет "Реавиз"», Самара, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ООО «Фрау Клиник», Москва, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰Центр диагностики и реабилитации «Восстановление», Москва, Россия;

¹¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Ключевые слова: рак молочной железы, клинические рекомендации

Для цитирования: Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Закирходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В., Палтуев Р.М., Пароконная А.А., Петровский А.В., Портной С.М., Семиглазов В.Ф., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Степанова А.М., Трофимова О.П., Тюляндин С.А., Франк Г.А., Фролова М.А., Шатова Ю.С., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 5–40. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823

Информация об авторах / Information about the authors

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, зам. дир. ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Андреева Юлия Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Завалишина Лариса Эдуардовна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0677-7991

Закирходжаев Азиз Дильшодович – д-р мед. наук, рук. отд-ния онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Королева Ирина Альбертовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины последипломного образования ЧУОО ВО «Медицинский университет "Реавиз"», врач-онколог

Назаренко Алексей Витальевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. общей онкологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова»

Палтуев Руслан Маликович – ст. науч. сотр. отд-ния опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ген. дир. Общероссийской общественной организации «Российское общество онкоматологов». ORCID: 0000-0002-0871-9453

Пароконная Анастасия Анатольевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1710-0772

Петровский Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зам. дир. по развитию онкологической помощи в регионах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Портной Сергей Михайлович – д-р мед. наук, онколог-маммолог, ООО «Фрау Клиник»

Семиглазов Владимир Федорович – акад. РАЕН, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. хирургическим отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0003-0077-9619

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-5304-9682

Степанова Александра Михайловна – канд. мед. наук, гл. реабилитолог Центра диагностики и реабилитации «Восстановление»

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7204-370X

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Luliia lu. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Larisa E. Zavalishina – D. Sci. (Biol.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0677-7991

Aziz D. Zakiriakhodzhaev – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Irina A. Koroleva – D. Sci. (Med.), Prof., Medical University "Reaviz"

Aleksei V. Nazarenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Ruslan M. Paltuev – Senior Res. Officer, Petrov National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0871-9453

Anastasiia A. Parokonnaia – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-1710-0772

Aleksandr V. Petrovskii – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Sergei M. Portnoi – D. Sci. (Med.), LLC "Frau Klinik"

Vladimir F. Semiglavov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RANS, Corr. Memb. RAS, Petrov National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0077-9619

Tatiana lu. Semiglazova – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Marina B. Stenina – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5304-9682

Aleksandra M. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Diagnostic and Rehabilitation Center "Recovery"

Oksana P. Trofimova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-7204-370X

GUIDELINES

Breast cancer

Clinical recommendations

Liudmila G. Zhukova¹, Iuliia Iu. Andreeva², Larisa E. Zavalishina², Aziz D. Zakiriakhodzhaev³, Irina A. Koroleva⁴, Aleksei V. Nazarenko¹, Ruslan M. Paltuev⁵, Anastasiia A. Parokonnaia^{6,7}, Aleksandr V. Petrovskii⁶, Sergei M. Portnoi⁸, Vladimir F. Semiglazov⁵, Tatiana Iu. Semiglazova^{5,9}, Marina B. Stenina⁶, Aleksandra M. Stepanova¹⁰, Oxana P. Trofimova^{2,6}, Sergey A. Tyulyandin⁶, Georgii A. Frank², Mona A. Frolova⁶, Iuliana S. Shatova¹¹, Aleksei A. Nevol'skikh¹², Sergei A. Ivanov¹², Zhanna V. Khailova¹², Tigran G. Gevorkian⁶

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

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

³Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴Medical University "Reaviz", Samara, Russia;

⁵Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁶Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁸LLC "Frau Klinik", Moscow, Russia;

⁹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Diagnostic and Rehabilitation Center "Recovery", Moscow, Russia;

¹¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

¹²Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Keywords: breast cancer, clinical guidelines

For citation: Zhukova LG, Andreeva Iu, Zavalishina LE, Zakiriakhodzhaev AD, Koroleva IA, Nazarenko AV, Paltuev RM, Parokonnaia AA, Petrovskii AV, Portnoi SM, Semiglazov VF, Semiglazova TI, Stenina MB, Stepanova AM, Trofimova OP, Tyulyandin SA, Frank GA, Frolova MA, Shatova IuS, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZhV, Gevorkian TG. Breast cancer. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: D05, C50

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: взрослые

Год окончания действия: 2023

ID: 379

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация онкологов России
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоматологов»

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России

Оглавление

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Франк Георгий Авраамович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Фролова Мона Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Шатова Юлиана Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. опухолей мягких тканей и костей ФГБУ РНИОИ

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

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

Georgii A. Frank – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

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

Iuliana S. Shatova – D. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology

Aleksei A. Nevol'skikh – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Tigran G. Gevorkian – deputy director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

- 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
 - 2.1. Жалобы и анамнез
 - 2.2. Физикальное обследование
 - 2.3. Лабораторные диагностические исследования
 - 2.4. Инструментальные диагностические исследования
 - 2.5. Другие диагностические исследования
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
6. Организация оказания медицинской помощи
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
 - Критерии оценки качества медицинской помощи
 - Список литературы
 - Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
 - Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
 - Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и <Нет> противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
 - Приложение Б. Алгоритмы действий врача
 - Приложение В. Информация для пациента
 - Приложение Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза	ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография	CDK – циклинзависимые киназы (cyclin-dependent kinases)
АСТ – аспартатаминотрансфераза	РМЖ – рак молочной железы	HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека
АЧН – абсолютное число нейтрофилов	РМЭ – радикальная мастэктомия	Ki67 – антиген, определяющийся в делящихся клетках
БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов	РОД – разовая очаговая доза	NGS (next generation sequencing) – метод высокопроизводительного секвенирования
в/в – внутривенно	РП – рецепторы прогестерона	PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа (phosphatidylinositol 3-kinase)
в/м – внутримышечно	РЭ – рецепторы эстрогенов	PIK3CA – ген, кодирующий PI3K
ВГН – верхняя граница нормы	СЛУ – сторожевой лимфатический узел (узлы)	**Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	СОД – суммарная очаговая доза	#Препарат, применяемый не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)
ИГХ – иммуногистохимическое (исследование)	УДД – уровень достоверности доказательств	
КТ – компьютерная томография	УЗИ – ультразвуковое исследование	
КСФ – колониестимулирующие факторы	УУР – уровень убедительности рекомендаций	
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка	
ГТ – гормонотерапия	ФСГ – фолликулостимулирующий гормон	
ЛТ – лучевая терапия	ХТ – химиотерапия	
ЛФК – лечебная физическая культура	ЩФ – щелочная фосфатаза	
МЕ – международные единицы	ЭхоКГ – эхокардиография	
МРТ – магнитно-резонансная томография	BRCA – гены рака молочной железы (breast cancer gene)	
п/к – подкожно		
ПЦР – полимеразная цепная реакция		

Термины и определения

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки общего состояния онкологического пациента до начала лечения, в процессе и после его окончания по 5-степенной системе (рекомендована Восточной кооперативной онкологической группой).

Биологическая терапия – терапия, включающая таргетную и иммунотерапию, оказывающая цитотоксическое действие на опухолевые клетки, компоненты противоопухолевой системы, а также блокирование различных этапов онкогенеза.

Биопсия сторожевого лимфатического узла (сторожевых лимфатических узлов) – БСЛУ – метод получения гистологического материала из лимфатического узла (узлов), который считается первым/первыми на пути лимфогенного распространения опухоли. Желательно удаление не менее 2 лимфатических узлов. Наличие или отсутствие метастазов определяет показания к выполнению лимфаденэктомии в полном объеме.

Буст – дополнительное облучение опухоли или ложа удаленной опухоли.

Восстановительные (реконструктивные) операции – операции, направленные на полное восстановление или за-

мену неработающего органа таким же органом, а также восстанавливающие физиологическую сущность, которая была нарушена в процессе хирургического вмешательства.

Линия химиотерапии (ХТ) – порядок введения химиотерапевтических препаратов, применяемый в зависимости от отношения к существующим стандартным протоколам.

Цикл ХТ – введение химиотерапевтического препарата в определенной дозе, режиме и методике введения, с учетом интервала между введениями.

Курс ХТ – совокупность циклов ХТ; назначение противоопухолевых препаратов по определенной, запланированной схеме с соблюдением различных временных интервалов между введениями лекарственных средств.

Адювантная ХТ – ХТ, применяемая после локального воздействия на опухоль с целью эрадикации или длительного подавления микрочелюстей.

Неоадювантная ХТ – ХТ, применяемая до локального воздействия на опухоль с целью уменьшения массы опухоли, снижения стадии заболевания, уменьшения объема дальнейшего хирургического или лучевого вмешательства либо определения чувствительности опухоли к проводимому лекарственному лечению.

Системная ХТ – введение препаратов внутрь, подкожно (п/к), внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м) и ректально, рассчитанное на общий противоопухолевый эффект.

Гормонотерапия – ГТ (эндокринотерапия) – лечение новообразований препаратами, воздействующими на эндокринную систему, а также их синтетическими аналогами, действующими на гормональные рецепторы.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование – метод микроскопического исследования тканей, обеспечивающий наиболее специфическое выявление в них искомым веществам и основанный на обработке срезов маркированными специфическими антителами к выявляемому веществу (антигену).

Радикальная лучевая терапия (ЛТ) – курательная доза ионизирующего воздействия на зону клинического распространения опухоли и профилактическое облучение зон возможного субклинического поражения, приводящее к полному уничтожению опухоли и регионарных метастазов.

Радикальное хирургическое лечение – стандартное, разработанное для каждой конкретной локализации опухоли, вмешательство, предполагающее удаление пораженного опухолю органа или его части единым блоком с зонами регионарного метастазирования в пределах здоровых тканей при отсутствии отдаленных метастазов.

Морфологическое исследование – определение гистологического или цитологического строения опухоли и степени дифференцировки.

Поддерживающая терапия – терапия, целью которой является профилактика и облегчение симптомов заболевания или симптомов, связанных с токсическим воздействием лечебных мероприятий, поддержание хорошего качества жизни пациентов, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

Схема лечения – режимы или протоколы лекарственного лечения, как правило, сочетающие несколько противоопухолевых.

Таргетная (молекулярно-нацеленная) терапия – противоопухолевые препараты, направленно действующие на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза и определяющие способность опухоли к прогрессированию и метастазированию.

Прогрессирование – увеличение более чем на 25% одной или более опухолей либо появление новых очагов поражения.

Оперебельная опухоль – опухоль, локализация которой, а также анатомо-функциональные нарушения в пораженном органе, степень распространения, наличие отдаленных метастазов, тип роста и ее гистологическое строение позволяют выполнить хирургическое лечение.

Органосохраняющая операция – операция, которая предполагает удаление опухолевого узла с небольшим количеством окружающей здоровой ткани, с возможным проведением в дальнейшем одного из видов дополнительного (адъювантного) лечения.

Резектабельная опухоль – опухоль, которую возможно удалить технически с учетом степени ее распространения.

Ремиссия – период течения болезни, который проявляется значительным ослаблением (неполная ремиссия) или исчезновением (полная ремиссия) симптомов (признаков) заболевания.

Локальный рецидив – возникновение той же опухоли в том же органе или на месте ее хирургического иссечения или лучевого лечения.

Регионарный рецидив – возникновение той же опухоли в зоне регионарного лимфооттока после оперативного иссечения или лучевого лечения.

Локо-регионарный рецидив – возникновение той же опухоли в зоне регионарного лимфооттока и в том же органе или на месте ее хирургического иссечения или лучевого лечения.

Диссеминированный рак = генерализованный рак = метастатический рак – опухоль с отдаленными метастазами.

Местно-распространенный рак – выход опухоли за пределы пораженного органа, с вовлечением окружающих тканей и/или лимфатических узлов, но без образования отдаленных метастазов.

Первичная опухоль (tumour) – первичный очаг злокачественного новообразования, основными характеристиками которого являются размеры и местное распространение.

Метастазы регионарные (nodulus) – метастазы опухоли по лимфатической системе в регионарные лимфатические узлы.

Метастазы отдаленные (metastasis) – метастазы опухоли, распространяющиеся гематогенным путем в отдаленные органы и ткани.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия ткани молочной железы.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Не существует единого этиологического фактора развития РМЖ. У 3–10% пациентов с РМЖ развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах РМЖ (breast cancer gene – *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK*, *NBS1*, *TP53*). У остальных пациентов РМЖ имеет спорадический характер.

В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов, наличие abortов, курение, алкоголь, наличие сахарного диабета, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность [1].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РМЖ – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в Российской Федерации. В 2018 г. зарегистрировано 70 682 новых случая, что составляет 20,9% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,5 года. Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель) – 1,97% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 г. – 5,87% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается число пациентов, у

которых заболевание диагностировано в I–II стадиях. Так, в 2018 г. этот показатель составил 71,2%, тогда как 10 лет назад равнялся 62,7%. Стандартизованный показатель смертности снизился с 2008 по 2018 г. с 17,05 до 14,02 соответственно. Риск умереть от РМЖ у женщин в 2018 г. – 1,6%. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, – 59,8%.

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте (16,2%).

РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин [2].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Карцинома in situ молочной железы (D05):

D05.0 – Дольковая карцинома in situ.

D05.1 – Внутрипротоковая карцинома in situ.

D05.7 – Другая карцинома in situ молочной железы.

D05.9 – Карцинома in situ молочной железы неуточненная.

Злокачественное новообразование молочной железы (C50):

C50.0 – соска и ареолы.

C50.1 – центральной части молочной железы.

C50.2 – верхневнутреннего квадранта молочной железы.

C50.3 – нижневнутреннего квадранта молочной железы.

- C50.4 – верхненаружного квадранта молочной железы.
- C50.5 – нижненаружного квадранта молочной железы.
- C50.6 – подмышечной задней части молочной железы.
- C50.8 – поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
- C50.9 – молочной железы неуточненной части.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1. Международная гистологическая классификация

В настоящее время используется международная гистологическая классификация РМЖ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г. [3], согласно которой выделяют:

Инвазивные карциномы молочной железы	
8500/3	Инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная
8290/3	Онкоцитарная карцинома
8314/3	Богатая липидами карцинома
8315/3	Богатая гликогеном карцинома
8410/3	Рак сальных желез
8520/3	Инвазивная дольковая карцинома неспецифицированная
8211/3	Тубулярная карцинома
8201/3	Криброзная карцинома
8480/3	Муцинозная карцинома
8470/3	Муцинозная цистаденокарцинома неспецифицированная
8507/3	Инвазивная микропапиллярная карцинома
8401/3	Апокриновая карцинома
8575/3	Метапластическая карцинома неспецифицированная
Редкие опухоли и опухоли типа опухолей слюнной железы	
8550/3	Ацинарноклеточная карцинома
8200/3	Аденокистозная карцинома
8502/3	Секреторная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8525/3	Плеоморфная карцинома
8509/3	Карцинома из высоких клеток с обратной полярностью
Нейроэндокринные опухоли	
8240/3	Нейроэндокринная опухоль неспецифицированная
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, G1
8249/3	Нейроэндокринная опухоль, G2
8246/3	Нейроэндокринная карцинома неспецифицированная
8041/3	Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточная
8013/3	Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная
Эпителиально-миоэпителиальные опухоли	
8940/0	Плеоморфная аденома
8983/3	Аденомиоэпителиома неспецифицированная
8983/3	Аденомиоэпителиома с карциномой
8562/3	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
Доброкачественная эпителиальная пролиферация	
	<ul style="list-style-type: none"> • Протоковая гиперплазия • Атипичная протоковая гиперплазия
8401/0	<ul style="list-style-type: none"> Аденоз и доброкачественные склерозирующие процессы • Склерозирующий аденоз • Апокринная аденома • Микрогландулярный аденоз • Радиальный рубец/сложный склерозирующий очаг
Папиллярные опухоли	
8503/0	Внутрипротоковая папиллома
8503/2	Протоковая карцинома in situ, папиллярная
8504/2	Инкапсулированная папиллярная карцинома
8504/3	Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией
8509/2	Солидная папиллярная карцинома in situ
8509/3	Солидная папиллярная карцинома с инвазией
8503/3	Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией

Неинвазивные дольковые опухоли	
8520/2	<ul style="list-style-type: none"> Дольковая карцинома in situ неспецифицированная • Классическая дольковая карцинома in situ • Цветущая дольковая карцинома in situ
8519/2	Дольковая карцинома in situ плеоморфный вариант
Протоковая карцинома in situ	
8500/2	<ul style="list-style-type: none"> Внутрипротоковая карцинома, неинфильтрирующая, неспецифицированная • Низкой ядерной градации • Промежуточной градации • Высокой ядерной градации
Мезенхимальные опухоли молочной железы	
9120/0	<ul style="list-style-type: none"> Сосудистые опухоли: • гемангиома неспецифицированная • ангиоматоз • атипичные сосудистые очаги
9126/0	• постлучевая ангиосаркома
9120/3	• ангиосаркома
9120/3	• ангиосаркома
8828/0	<ul style="list-style-type: none"> Фибробластически и миофибробластические опухоли • Нодулярный фасциит • Миофибробластома • Фиброматоз десмоидного типа • Воспалительная миофибробластическая опухоль
8825/0	
8821/0	
8825/1	
9560/0	<ul style="list-style-type: none"> Опухоли оболочек периферических нервов • Шваннома • Нейрофиброма • Зернисто-клеточная опухоль неспецифицированная • Зернисто-клеточная опухоль, злокачественная
9540/0	
9580/0	
9580/0	
8890/0	<ul style="list-style-type: none"> Гладкомышечные опухоли • Лейомиома • Лейомиосаркома неспецифицированная
8890/3	
8850/0	<ul style="list-style-type: none"> Опухоли жировой ткани • Липома • Ангиолипома • Липосаркома
8861/0	
8850/3	
	<ul style="list-style-type: none"> Другие мезенхимальные опухоли и опухолевые состояния • псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия
Фиброэпителиальные опухоли молочной железы	
9010/0	Фиброаденома неспецифицированная
9020/1	<ul style="list-style-type: none"> Филлоидная (листовидная) опухоль неспецифицированная • перидуктальная стромальная опухоль
9020/0	Доброкачественная филлоидная опухоль
9020/1	Промежуточная филлоидная опухоль
9020/3	Злокачественная филлоидная опухоль
	Гамартома
Опухоли соска	
8506/0	Аденома соска
8470/0	Сирингоматозная аденома неспецифицированная
8540/3	Болезнь Педжета соска
Злокачественные лимфомы	
9680/3	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
9687/3	<ul style="list-style-type: none"> Лимфома Беркитта • Эндемичная лимфома Беркитта • Спорадическая лимфома Беркитта • Лимфома Беркитта, ассоциированная с иммунодефицитом
9715/3	Импластасцированная анапластическая крупноклеточная лимфома
9699/3	Лимфома из клеток маргинальной зоны типа MALT
9690/3	Фолликулярная лимфома
Метастатические опухоли (лечение зависит от локализации первичной опухоли)	
Опухоли молочной железы у мужчин	
	Гинекомастия
8500/3	Рак
8500/2	<ul style="list-style-type: none"> • Инвазивный рак • Рак in situ

1.5.2. Стадирование

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-8 – классификацию Союза по международному противораковому контролю (Union for International Cancer Control – UICC) [4]. Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование осуществляют на основании результатов клинического обследования, патоморфологическое – на основании заключения морфолога после операции.

T – первичная опухоль;

T_x – недостаточно данных для оценки опухоли;

T₀ – нет признаков первичной опухоли;

T_{is} (DCIS) – протоковый рак in situ;

T_{is} (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по ее размеру);

T_{mic} – микроинвазия¹ ≤ 0,1 см в наибольшем измерении.

Примечания:

T_{1a} – опухоль >1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении;

T_{1b} – опухоль >5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении;

T_{1c} – опухоль >10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении;

T₂ – опухоль >20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении;

T₃ – опухоль >50 мм в наибольшем измерении;

T₄ – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку² и/или кожу;

T_{4a} – прорастание грудной стенки, исключая инвазию только в грудные мышцы;

T_{4b} – отек (включая «апельсиновую корочку») или изъязвление кожи молочной железы либо сателлиты в коже железы;

T_{4c} – признаки, перечисленные в пунктах T_{4a} и T_{4b};

T_{4d} – воспалительный (отечный) рак³;

N – регионарные лимфатические узлы⁴;

N_x – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов;

N₀ – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов;

N₁ – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения);

N₂ – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N_{2a} – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные;

N_{2b} – клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N₃ – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлов);

N_{3a} – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения;

N_{3b} – метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N_{3c} – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

M – отдаленные метастазы;

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов;

M₁ – имеются отдаленные метастазы⁵.

Патологоанатомическая классификация

pT – первичная опухоль:

- для патологоанатомической классификации необходимо исследование первичной опухоли; по краю производимой резекции не должно быть опухолевой ткани;

- если по краю резекции имеется лишь микроскопическое распространение опухолевой ткани, то случай может классифицироваться как pT;

- при классификации pT обязательно измеряют инвазивный компонент;

pN – регионарные лимфатические узлы.

Для определения патологоанатомической классификации необходимо выполнение подмышечной лимфаденэктомии (уровень I). В подобном эксцизионном материале обычно около 6 лимфатических узлов. Для уточнения патоморфологической классификации исследуют один или несколько сторожевых лимфатических узлов (СЛУ). Если классификация основывается только на данных БСЛУ без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то она кодируется (sn), например, pN₁(sn);

pN_x – недостаточно данных (не найдено лимфатических узлов, не удалены);

pN₀ – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились;

pN₀ (I-) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом и ИГХ-исследованиях;

pN₀ (I+) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании;

pN₁ – микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) СЛУ;

pN_{1mic} – микрометастазы (более 0,2 мм, но менее 2,0 мм);

pN_{1a} – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2 мм в наибольшем измерении;

pN_{1b} – микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) СЛУ;

pN_{1c} – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) СЛУ;

pN₂ – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов;

pN_{2a} – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление ≥ 2 мм);

pN_{2b} – клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов;

pN₃ – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных лимфатических узлах, или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (пара-

¹Микроинвазия – распространение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилежащие ткани фокусом не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов классификацию проводят по наибольшему измерению. Нельзя использовать сумму размеров фокусов. Наличие множественных фокусов должно быть отмечено так же, как это делается при множественных инвазивных карциномах.

²Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц.

³Воспалительная форма РМЖ характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, обычно без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна и нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации употребляют категорию pT_x, а при клинической – T_{4d}. При оценке категории pT определяют инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T_{4b} и T_{4d}, могут оцениваться как T₁, T₂ и T₃, не влияя на стадирование.

⁴Индексы (sn) или (f) должны быть добавлены к категории N для обозначения способа подтверждения метастатического поражения лимфоузлов – с помощью БСЛУ (sn) или тонкоигольной аспирационной/core-биопсии (f) [без последующего удаления лимфоузлов] соответственно.

⁵Легкое – pul, кости – oss, печень – hep, плевра – ple, брюшина – per, костный мозг – mar, головной мозг – bra, кожа – ski, надпочечники – adr, лимфатические узлы – lum, другие – oth.

стернальных) и подмышечных лимфатических узлов, или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов, либо поражение надключичных лимфатических узлов;

pN_{3a} – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах (>2 мм) или в подключичных лимфатических узлах;

pN_{3b} – клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастернальных) и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов;

pN_{3c} – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения;

pM – отдаленные метастазы;

pM – категории, соответствующие категории M;

G – степень дифференцировки ткани опухоли;

G_x – степень дифференцировки нельзя установить;

G₁ – высокая степень дифференцировки ткани, 3–5 баллов по шкале SBR⁶;

G₂ – умеренная степень дифференцировки ткани, 6–7 баллов по шкале SBR;

G₃ – низкая степень дифференцировки ткани, 8–9 баллов по шкале SBR;

G₄ – недифференцированная опухоль;

ypT – состояние первичной опухоли после лекарственного лечения;

ypN – состояние регионарных лимфатических узлов после лекарственного лечения;

ypN – после лечения должно быть оценено так же, как и до лечения (клинически N).

Обозначение (sn) используют в том случае, если оценка СЛУ проведена после лечения. Если обозначение (sn) отсутствует, то предполагают, что оценка подмышечных узлов выполнена после их диссекции.

Рубрикации X (ypN_x) нужно использовать, если не выполнена оценка ypN после лечения (sn) или диссекции подмышечных лимфатических узлов.

Категория N аналогична тем, которые используют для pN.

Клиническое (анатомическое) стадирование РМЖ представлено в табл. 1.

1.6. Клиническая картина заболевания или стояния (группы заболеваний или состояний)

Различают несколько клинических форм РМЖ: узловую, диффузную (отечно-инфильтративную, рожистоподобную, маститоподобную и панцирную), а также рак Педжета соска.

Основным клиническим проявлением узловой формы является наличие узлового образования в ткани молочной железы, хотя клиническая картина чрезвычайно многообразна и в первую очередь зависит от стадии заболевания. Условно симптомы узловой формы РМЖ можно разделить на характерные для ранних и поздних стадий заболевания.

К клиническим симптомам ранних форм относятся следующие:

- наличие опухолевого узла в ткани молочной железы;
- плотная консистенция опухоли (опухоль может быть деревянистой или даже каменной плотности);
- ограниченная подвижность либо полное ее отсутствие; как правило, безболезненность опухоли, наличие симптома «умбиликации» – втяжения кожи над опухолью, определяемого при сдвигании кожи;
- наличие одиночного плотного подвижного лимфатического узла в подмышечной области на стороне опухоли либо нескольких аналогичных лимфоузлов, не спаянных между собой;
- возможны кровянистые выделения из соска, которые встречаются лишь при внутрипротоковом раке и внутрипротоковой папилломе.

Таблица 1. Группировка РМЖ по стадиям
Table 1. Grouping of breast cancer by stages

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия IA	T ₁ *	N ₀	M ₀
Стадия IB	T ₀ , T ₁ *	N _{1mi}	M ₀
Стадия IIA	T ₀ T ₁ *	N ₁ N ₁ N ₀	M ₀ M ₀ M ₀
Стадия IIB	T ₂ T ₃	N ₁ N ₀	M ₀ M ₀
Стадия IIIA	T ₀ T ₁ *	N ₂ N ₂ N ₂ N ₁ , N ₂	M ₀ M ₀ M ₀ M ₀
Стадия IIIB	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIC	Любая T	N ₃	M ₀
Стадия IV	Любая T	Любая N	M ₁

*T₁ включает T_{1mi}.

К симптомам, характерным для более распространенных форм опухоли, относятся:

- заметная на глаз деформация кожи молочной железы над определяемой опухолью (особенно при осмотре с поднятыми вверх руками);
- выраженный симптом «умбиликации» (втяжения) кожи над опухолью;
- явления лимфостаза – симптом «лимонной корочки» над опухолью или за ее пределами; прорастание кожи опухолью и/или изъязвление опухоли;
- выраженное утолщение соска и складки ареолы (симптом Краузе); втяжение и фиксация соска;
- деформация молочной железы, уменьшение или увеличение ее размеров, подтягивание ее вверх, фиксация к грудной стенке;
- множественные плотные малоподвижные или неподвижные лимфатические узлы в подмышечной области на стороне опухоли, иногда сливающиеся в конгломераты; плотные надключичные лимфатические узлы на стороне поражения.

Диффузные формы характеризуются диффузным уплотнением всей ткани молочной железы, обусловленным опухолью инфильтрацией, увеличением ее размеров, гиперемией кожи молочной железы и местной гипертермией (при маститоподобных и рожистоподобных формах возможна общая температурная реакция), выраженным симптомом «лимонной корки» по всей поверхности молочной железы, резким утолщением соска и складки ареолы, втяжением и прочной фиксацией соска, в подавляющем большинстве случаев имеются пораженные подмышечные лимфатические узлы. В ряде случаев необходим дифференциальный диагноз с маститом и рожистым воспалением кожи. Различают первичные диффузные формы рака, когда опухолевый узел в железе не определяется, и вторичные – с наличием опухоли, чаще больших размеров, при которых отек и инфильтрация ткани железы и кожи обусловлены блоком отводящей лимфосистемы за счет массивного поражения регионарных лимфатических коллекторов.

Рак Педжета начинается с появления сухих или мокнущих корок в области соска, покраснения и утолщения соска. Процесс может распространяться на ареолу. Постепенно сосок уплощается, может возникнуть изъязвление, процесс распространяется на кожу молочной железы за пределы ареолы. Одновременно процесс может распространяться по крупным млечным протокам вглубь молочной железы с формированием в ее ткани опухолевого узла. Позже появляются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

⁶SBR – шкала Scarff-Bloom-Richardson, Ноттингемская модификация.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза или состояния:

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального обследования и в ряде случаев инструментальных исследований (рекомендации по применению самих медицинских вмешательств представлены в ответствующих разделах);
- 3) данные морфологического исследования.

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор у пациента врачом-онкологом жалоб и анамнеза с целью выявления клинико-анамнестических особенностей заболевания и факторов, которые могут повлиять на тактику дальнейшего обследования и лечения [5].

Уровень убедительности рекомендаций – УУР С (уровень достоверности доказательств – УДД 5).

Комментарии: у 3–10% пациентов с РМЖ развитие заболевания имеет наследственный характер и может быть связано с наличием мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и др.

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на РМЖ выполнять физикальный осмотр в объеме общего осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации внутренних органов, пальпации молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных) с целью оценки общего состояния пациента и определения клинической стадии заболевания [6].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: при осмотре необходимо обратить внимание на симметрию молочных желез, состояние сосково-ареолярного комплекса, наличие отека кожи, других кожных симптомов. При пальпации необходимо обратить внимание на наличие узловых образований, уплотнений, определить их подвижность, наличие инфильтрации окружающих тканей, размер и консистенцию лимфоузлов.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнять всем пациентам на этапе установления диагноза общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический, включая показатели функции печени (билирубин, аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, щелочная фосфатаза – ЩФ), исследование свертывающей системы крови [коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)], общий (клинический) анализ мочи для оценки функции внутренних органов [7–12].

УУР С (УДД 4).

Комментарии: при гормонозависимом РМЖ у пациенток моложе 60 лет с отсутствием менструаций для оценки функции яичников и планирования ГТ проводится исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови и уровня общего эстрадиола в крови (подробно см. в разделе 3.2).

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы с применением ИГХ-методов для определения биологических характеристик опухоли, патоморфологической стадии РМЖ, степени лечебного патоморфоза [5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: при исследовании биопсийного материала в заключении должны быть указаны гистологический вариант, степень дифференцировки и результат определения рецепторов эстрогенов (РЭ)/рецепторов прогестерона (РП), 2-го рецептора эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) и антигена, определяемого в делящихся клетках (Ki67).

При исследовании операционного материала в заключении должны быть указаны: расстояние до ближайшего края резекции;

- состояние краев резекции;
- размеры опухоли в трех взаимно-перпендикулярных измерениях;

- гистологическое строение опухоли;
- степень дифференцировки опухоли;
- pT;
- pN (с указанием общего количества исследованных и пораженных лимфоузлов);
- наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- при наличии предшествующего комбинированного лечения степень патоморфологического ответа опухоли предпочтительно определять по шкале RCB (бесплатный онлайн-калькулятор доступен на сайте: <http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculator-cellularity-guide.pdf>); см. Приложение Г2.

Определение в опухоли и/или в пораженных опухолью лимфатических узлах уровня экспрессии РЭ и РП является обязательным; предпочтение отдают ИГХ-методу [13]. Результат определения рецепторного статуса должен включать данные о процентном содержании РЭ+ и РП+ клеток и интенсивности окрашивания. Одновременно ИГХ-методом должны быть определены уровни экспрессии HER2 и Ki67, которые также учитываются при планировании терапии. Определение HER2 рекомендуется проводить только в инвазивном компоненте опухоли. При спорном результате ИГХ-анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2/neu методом *in situ* гибридизации (FISH или CISH) [14].

У пациентов с метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, целесообразно определение с помощью теста SP142 уровня экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (первичной опухоли или, предпочтительно, биопсийного материала из метастатического очага) для определения возможности назначения паклитаксела + альбумина в комбинации с «атезолизумабом» (режим дозирования представлен в разделе по лечению) [15].

У пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ целесообразно определение в очаге опухоли первичной опухоли или метастатического очага мутаций в гене PIK3CA для решения вопроса о назначении комбинации аллелисиба с фулвестрантом** (режим дозирования представлен в разделе по лечению) [16].

- **Рекомендуется** выполнять всем пациентам цитологическое исследование микропрепарата тканей молочной железы и цитологическое исследование препарата тканей лимфоузла для уточнения стадии заболевания [5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: показания к выполнению пункции см. в разделе 2.5. В случаях подозрения на рак Педжета рекомендуется выполнять соскоб изменений в области соска и сосково-ареолярного комплекса с последующим цитологическим исследованием.

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии оценивать функцию яичников перед началом ГТ (см. «Критерии менопаузы») [17–20].

УУР С (УДД 5).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам билатеральную маммографию для оценки местного распространения РМЖ [5, 21].

УУР В (УДД 1).

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных лимфатических узлов для оценки местного распространения РМЖ [5, 21].

УУР В (УДД 1).

- **Рекомендуется** при наличии показаний выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез для оценки местного распространения РМЖ [21].

УУР В (УДД 1).

Комментарии: показания к выполнению МРТ молочных желез: возраст до 30 лет;

- наличие мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*;
- высокая рентгенологическая плотность молочных желез;
- наличие имплантов молочной железы при невозможности выполнения качественного маммографического исследования;
- наличие долькового рака *in situ*.
- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам УЗИ органов брюшной полости (комплексное), забрюшинного пространства [5, 22, 23].
УУР С (УДД 2).
- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам УЗИ малого таза (комплексное) для уточнения степени распространенности РМЖ [24].
УУР В (УДД 3).
- **Рекомендуется** выполнить компьютерную томографию (КТ) или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием в том случае, если результаты УЗИ органов брюшной полости неоднозначны или малоинформативны [25].
УУР А (УДД 2).
- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам рентгенографию грудной клетки в двух проекциях либо КТ органов грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования [5, 22].
УУР С (УДД 5).

Комментарии: КТ органов грудной клетки и является стандартом уточняющей диагностики при РМЖ в большинстве развитых стран для исключения метастазов в легких, лимфоузлах средостения. В рутинной практике данное исследование может быть заменено рентгенологическим исследованием у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.

- **Рекомендуется** выполнить скintiграфию костей всего тела при подозрении на метастатическое поражение костей скелета для оценки степени распространенности РМЖ [5].
УУР С (УДД 5).

Комментарии: при операбельном РМЖ скintiграфия костей всего тела выполняется в случае наличия болей в костях либо повышенном уровне ЩФ. При местно-распространенном и метастатическом РМЖ выполнение данного исследования показано всем пациентам.

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам прицельную пункционную биопсию новообразования молочной железы (желательно под навигационным контролем рентгенографическим или ультразвуковым) для морфологической верификации диагноза и составления плана лечения [26].
УУР А (УДД 1).
- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы с применением ИГХ-методов (определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, исследование белка к рецепторам *HER2*, индекса пролиферативной активности экспрессии *Ki67*) для морфологической верификации диагноза и составления плана лечения [27–29].
УУР С (УДД 2).

Комментарии: патоморфологический диагноз устанавливается с помощью исследования биопсийного материала, который должен быть получен до всех видов лечебных воздействий. Трепанобиопсия выполняется с использованием автоматической или полуполуавтоматической системы с диаметром иглы 14–18 G либо вакуум-ассистированной системой с диаметром иглы 8–12 G. Должно быть получено не менее трех столбиков ткани. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При назначении предоперационной системной терапии до начала лечения должно быть проведено полноценное клиническое стадирование; трепанобиопсию опухоли желателно выполнять, даже если на первом этапе планируется оперативное лечение.

- **Рекомендуется** выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием микро-

препарата в случае невозможности выполнения трепанобиопсии опухоли для морфологического подтверждения диагноза [5, 26, 30–32].

УУР В (УДД 1).

- **Рекомендуется** в случае начала лечения с неoadъювантной лекарственной терапией для правильного стадирования по системе TNM выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии (пункции) регионарных лимфатических узлов (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием микропрепарата для исключения (или подтверждения) их метастатического поражения при наличии клинических подозрений [5, 33].
УУР А (УДД 3).

- **Рекомендуется** для уточнения степени распространения РМЖ выполнить биопсию очагов в органах и тканях под контролем УЗИ/КТ при подозрении на метастатический характер в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [5, 34].
УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** выполнить биопсию и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала первичной опухоли и/или метастатических очагов в органах и тканях (во всех возможных случаях при прогрессировании после первичного лечения раннего и местно-распространенного РМЖ) с применением ИГХ-методов (определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, исследование белка к рецепторам *HER2*, индекса пролиферативной активности экспрессии *Ki67*), определение амплификации гена *HER2* методом флуоресцентной (FISH) или хромосомной (CISH) гибридизации *in situ* – при необходимости [5, 35–37]; определение экспрессии белка *PD-L1* ИГХ-методом – при метастатическом тройном негативном фенотипе РМЖ [15], а также определение мутаций в гене *PIK3CA* у пациентов с метастатическим гормонозависимым *HER2*-отрицательным РМЖ [16, 38].
УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** выполнить позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ), совмещенную с КТ с туморотропными радиофармацевтическими препаратами (с контрастированием или без) – ПЭТ-КТ для оценки степени распространения РМЖ в случаях, когда стандартные методы стадирующих обследований неоднозначны, особенно при местно-распространенном процессе, когда обнаружение метастазов принципиально меняет тактику лечения [39].
УУР В (УДД 3).

- **Рекомендуется** выполнить МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения при подозрении на наличие метастазов в головном мозге [39].
УУР В (УДД 3).

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам электрокардиографию для исключения патологии сердечно-сосудистой системы [40].
УУР А (УДД 3).

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуются** определение методом полимеразной цепной реакции в лимфоцитах крови наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* и консультация врача-генетика для определения тактики лечения в следующих случаях:

- у женщин с подтвержденным РМЖ при отягощенном семейном анамнезе (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте ≤ 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы);

- у женщин с подтвержденным РМЖ в возрасте ≤ 45 лет;
- у женщин ≤ 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;

- при первично-множественном РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контрлатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы);

- при РМЖ у мужчин [1].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: пациенток, имеющих личный/наследственный анамнез, у которых не выявлены частые наследственные мутации, следует направлять на расширенное исследование герминальных и/или соматических мутаций с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS).

- **Рекомендуется** с целью предотвращения нежелательной беременности информировать пациенток детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время после нее [41, 42].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** с целью сохранения репродуктивной функции на этапе обследования информировать пациенток о возможном негативном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность [41–43].
УУР А (УДД 3).
- **Рекомендуется** до начала лечения по поводу РМЖ провести консультацию врача акушера-гинеколога/репродуктолога для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациентки в будущем иметь детей [41, 44, 45].
УУР С (УДД 4).
- **Рекомендуется** при выявлении РМЖ у беременной при желании сохранения ею беременности направить женщину в онкологическое учреждение, сотрудники которого имеют опыт лечения подобных пациенток. Тактика лечения должна обсуждаться на консилиуме с участием врача акушера-гинеколога [41].
УУР С (УДД 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Общие принципы лечения

Целесообразно составлять план лечения на консилиуме с участием врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта. При необходимости рекомендуется привлекать врачей иных специальностей (врача-патологоанатома, врача анестезиолога-реаниматолога и др.). Рекомендательный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при РМЖ представлен на рис. 1.

При невозможности проведения (наличие противопоказаний) рекомендованных методов лечения необходимо составить индивидуальный план лечения. Общие противопоказания: случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска прогрессирования РМЖ. Выбор варианта операции определяется необходимостью соблюдения принципов абластики с учетом возможного проведения ЛТ и лекарственной терапии, а также желания пациентки.

Целесообразно консилиуму с участием врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта план системной (лекарственной) терапии составлять с учетом степени распространенности заболевания (стадии) и принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов (см. разделы 3.2 и 3.4) [48].

- **Рекомендуется** у пациентов с РМЖ проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии Российского общества клинической онкологии [Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).01. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01].
УУР С (УДД 5)
- **Рекомендуется** для полноценного локального контроля проводить высокотехнологичную 3D-конформную дистанционную ЛТ после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой. При объемном 3D-планировании рекомендуется оконтуривание лечебных объемов и органов риска [49, 50].
УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** при подготовке к хирургическому лечению пациенток с сопутствующими заболеваниями с целью оценки функционального состояния внутренних органов по показаниям проводить дополнительное обследование [46]:
 - эхокардиографию;
 - холтеровское мониторирование сердечного ритма;
 - исследование функции внешнего дыхания;
 - дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока;
 - ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей;
 - консультацию врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и врачей других специальностей по показаниям.
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** для оптимального локального и системного контроля над заболеванием перед началом неoadъювантной лекарственной терапии провести полноценное клинико-лабораторное обследование (см. раздел 2 «Диагностика»), в том числе биопсию опухоли (выполняется врачом-хирургом или врачом-онкологом) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с применением ИГХ-методов (выполняется врачом-патологоанатомом) [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** пациентам с гормонозависимым РМЖ, получающим длительно ингибиторы ароматазы, а также пациентам, которым проводится овариальная супрессия или у которых в результате противоопухолевого лечения наступила ранняя менопауза, контроль минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) 1 раз в год [47].
УУР С (УДД 4).

Комментарий: расчет дозы в заданной мишени целесообразно проводить с учетом толерантности нормальных тканей [51]. Доза для сердца, контрлатеральной молочной железы, легких и других нормальных тканей должна быть сведена к минимуму. Колебания уровня доз в запланированном лечебном объеме не должны превышать 7%, а 95% запланированной дозы согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ)-50, 62 и 83. Объем ткани молочной железы, получающий более 105% от предписанной дозы, должен быть минимизирован [52].

Для полноценного локального контроля 3D-конформную ЛТ целесообразно проводить на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы фотонами 6 или 18 МэВ, электронами различных энергий или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка 70–230 МэВ. Целесообразно регулярно проводить верификацию укладок пациенток и лечебных программ на аппарате для проведения ЛТ.

При отсутствии линейных ускорителей электронов для полноценного локального контроля проводить дистанционную ЛТ на дистанционных γ -терапевтических аппаратах [52].

- **Рекомендуется** для точного воспроизведения укладки пациенток на протяжении всего курса ЛТ использовать специальные фиксирующие приспособления – позиборды, подголовники, подставки под колени [52].
УУР С (УДД 5).
 - **Рекомендуется** проводить ЛТ 5 дней в неделю [53, 54].
УУР С (УДД 5).
- Комментарии:** не рекомендуется начинать ЛТ в пятницу, а заканчивать в понедельник, так как это снижает эффективность проводимой терапии.

Клинические группы РМЖ:

- первично операбельный (резектабельный) РМЖ [0, I, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадии];
- местно-распространенный (первично неоперабельный/нерезектабельный) РМЖ [IIIA, (кроме T3N1M0), IIIB, IIIC стадии];
- метастатический РМЖ или рецидив болезни.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях и клинических группах РМЖ представлен на рис. 1, 2.

3.2. Первично операбельный РМЖ (0, I, IIA, IIB, IIIA стадии)

3.2.1. Стадия 0 (TisN0M0), протоковый рак in situ

• **Рекомендуется** пациентам для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и сохранения органа предпочтительно выполнять органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия) [54].
УУР С (УДД 5).

Комментарий: при необходимости целесообразно выполнение срочного интраоперационного патологоанатомического (в том числе цитологического) исследования краев резекции.

• При обнаружении элементов опухоли в краях резекции **рекомендуется** повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции с целью обеспечения локального контроля над заболеванием [55, 56].
УУР А (УДД 3).

Комментарий: «чистым» считается отсутствие инвазивного рака на расстоянии >2 мм от края резекции [55, 56].

• **Рекомендуется** пациенту при необходимости выполнение с эстетической целью симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе [56].
УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенпозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной ЛТ [57].
УУР С (УДД 4).

Комментарий: использование 5 и более клипс позволяет оптимальным образом визуализировать зону для последующей ЛТ.

• **Рекомендуется** при невозможности выполнения органосохраняющей операции для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и достижения удовлетворительного косметического эффекта выполнение мастэктомии с первичной реконструкцией молочной железы, одномоментной/отсроченной реконструкцией молочной железы или без нее [58, 59].
УУР С (УДД 4).

Комментарий: при выполнении подкожной мастэктомии обязателен гистологический контроль состояния протоков железы, пересеченных за соском. Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосково-ареолярного комплекса. При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе.

• **Рекомендуется** в случае обнаружения инвазивного компонента при плановом гистологическом исследовании выполнение БСЛУ для определения степени распространения РМЖ [60].
УУР В (УДД 2).

• При технической невозможности выполнения БСЛУ **рекомендовано** выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I уровня) для обеспечения оптимального локального контроля [60].
УУР С (УДД 5).

Комментарий: при подозрении на наличие инвазивного компонента в опухоли молочной железы целесообразно выполнять БСЛУ.

• **Не рекомендуется** в случаях обнаружения микрометастаза в СЛУ выполнение пациентам лимфаденэктомии [60–62].
УУР А (УДД 2).

• **Не рекомендуется** после мастэктомии проводить ЛТ [63].
УУР А (УДД 3).

• **Рекомендуется** всем пациентам, которым выполнена органосохраняющая операция, проведение адъювантной ЛТ для снижения риска местного рецидива [64].
УУР А (УДД 1).

Комментарий: для обеспечения оптимального локального контроля после органосохраняющей операции определять показания к ЛТ на консилиуме с участием врача-хирурга и врача-радиотерапевта, исходя из индивидуального риска прогресси-

рования опухолевого процесса. Адъювантная ЛТ не влияет на выживаемость. Вся оперированная молочная железа должна получить дозу 46–50 Гр за 23–25 фракций или 40–42,5 Гр за 15–16 фракций. Лечение проводится 5 раз в неделю.

• **Рекомендуется** всем пациентам начать послеоперационный курс дистанционной ЛТ в сроки до 12 нед от даты операции при условии полного заживления операционной раны [65].
УУР С (УДД 4).

• **Рекомендуется** при положительных РЭ и РП для профилактики развития вторых опухолей в контралатеральной или резецированной (в случае органосохраняющей операции) молочной железе рассмотреть для пациентов в пре- и постменопаузе назначение ГТ тамоксифеном** (табл. 7) [66, 67].
УУР А (УДД 1).

Комментарий: при адъювантной терапии рака in situ (протоковым или дольковым) ХТ и овариальная супрессия не показаны.

• **Рекомендуется** при положительных РЭ и РП для пациентов в постменопаузе рассмотреть назначение ГТ ингибиторами ароматазы (см. раздел 3.2) для профилактики развития вторых опухолей в контралатеральной или резецированной (в случае органосохраняющей операции) молочной железе [67, 68].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: при адъювантной терапии рака in situ (протоковым или дольковым) ХТ и овариальная супрессия не показаны.

3.2.2. Стадии I (T1N0M0) и IA (T2N0M0) [локальная терапия]

• **Рекомендуется** для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и сохранения органа предпочтительно выполнять органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия) [53, 54].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: при необходимости целесообразно выполнение срочного интраоперационного патологоанатомического (в том числе цитологического) исследования краев резекции.

• **Рекомендуется** выполнять хирургическое вмешательство в сочетании с БСЛУ [69].
УУР А (УДД 2).

• При обнаружении элементов опухоли в краях резекции **рекомендуется** повторная операция – ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции [69–72].
УУР С (УДД 4).

• **Рекомендуется** при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенпозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной ЛТ [57, 59].
УУР С (УДД 4).

Комментарий: использование 5 и более клипс позволяет оптимальным образом визуализировать зону для последующей ЛТ.

• **Рекомендуется** при невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения СЛУ выполнить подмышечную лимфаденэктомию (I–II уровни) [69].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: при необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе.

• **Рекомендуется** пациентам выполнение подкожной или кожносохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией (метод реконструкции определяет врач-хирург) с БСЛУ для достижения оптимального локального контроля над болезнью и удовлетворительных косметических результатов [69, 70].
УУР А (УДД 2).

• **Рекомендуется** пациентам выполнение мастэктомии с БСЛУ. При невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения СЛУ рекомендуется выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I–II уровни) для достижения оптимального локального контроля над болезнью [69, 70].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: объем оперативного вмешательства определяет врач-хирург или врач-онколог в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы. Объем подмышечной лимфаденэкто-

мии: предпочтительным является БСЛУ. В случаях обнаружения микрометастазов в 1–2 СЛУ выполнение лимфаденэктомии необязательно [73]. В случаях обнаружения метастаза при плановом гистологическом исследовании в одном из исследованных СЛУ проведение ЛТ на аксиллярную зону в дозе 50 Гр может служить альтернативой подмышечной лимфаденэктомии [55].

• **Рекомендуется** проводить ЛТ после мастэктомии в случае наличия опухолевых клеток по краю резекции или на расстоянии менее 1 мм от края резекции для достижения оптимального локального контроля над болезнью [74].

УУР С (УДД 4).

Комментарии: передняя грудная стенка ± зоны лимфооттока на стороне поражения должны получить дозу 46–50 Гр за 23–25 фракций, лечение проводится 5 дней в неделю. При наличии показаний показано подведение «буста» (дополнительное локальное лучевое воздействие) на область послеоперационного рубца в дозе 2 Гр за фракцию до дозы 60 Гр за весь курс ЛТ (электронным или фотонным пучком) [53, 75, 76]. При отсутствии показаний к адъювантной полихимиотерапии послеоперационный курс дистанционной ЛТ рекомендовано начать в сроки 12 нед от даты операции при условии полного заживления операционной раны.

• **Рекомендуется** проводить курс послеоперационной дистанционной ЛТ после выполнения органосохраняющих операций для достижения оптимального локального контроля над болезнью [77–79].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: вся оперированная молочная железа должна получить дозу 46–50 Гр за 23–25 фракций или 40–42,5 Гр за 15–16 фракций [53].

При отсутствии показаний к адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) послеоперационный курс дистанционной ЛТ рекомендовано начать в сроки до 16 нед от даты операции при условии полного заживления операционной раны.

При назначении адъювантной ПХТ ЛТ рекомендовано начать по завершении всей запланированной полихимиотерапии после восстановления нормальных показателей крови (обычно через 3–4 нед) [вне зависимости от длительности курса ХТ].

Следует рассмотреть целесообразность ЛТ на зоны лимфооттока на стороне поражения у пациентов с непораженными лимфатическими узлами с центральной/медиальной локализацией опухоли или размером опухоли более 2 см при наличии факторов высокого риска развития рецидива (молодой возраст, сосудистая инвазия, трижды негативный подтип опухоли).

Не рекомендуется проводить ускоренную частичную ЛТ отдельно отобранным пациентам после органосохраняющих операций вне рамок крупных исследовательских протоколов.

• **Рекомендуется** для достижения оптимального локального контроля над болезнью подводить «буст» на ложе удаленной опухоли молочной железы у пациенток с высоким риском локального рецидива (молодой возраст, возраст старше 50 лет с G3, при опухолевых клетках в краях резекции) [80, 81].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: «буст» может быть проведен методом дистанционной ЛТ электронным или фотонным излучением дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций, лечение 5 дней в неделю, интраоперационно на ускорителях электронов или фотонов, либо при помощи низкоэнергетического рентгеновского излучения разовой очаговой дозой (РОД) 5–12 Гр, либо методом внутритканевой ЛТ в дозе 15 Гр, особенно в случаях, когда первичная опухоль располагалась в молочной железе глубже 28 мм от кожи [80, 82].

• **Рекомендуется** при назначении ГТ и/или анти-HER2-терапии ЛТ проводить одновременно с ГТ и/или анти-HER2-терапией [53, 79, 83, 84].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: у пациентов с РМЖ старше 70 лет с T1N0M0 и положительным по РЭ статусом опухоли при отсутствии других факторов риска возможно рассмотреть отказ от проведения ЛТ на оставшуюся часть молочной железы после органосохраняющей операции при условии проведения в дальнейшем длительной ГТ [53, 85].

3.2.3. Стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0) [локальная терапия]

• **Рекомендуется** пациентам выполнение резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией для достижения оптимального локального контроля над болезнью [71, 86–88].

УУР В (УДД 2).

Комментарии: возможно выполнение срочного интраоперационного патологоанатомического (в том числе цитологического) исследования краев резекции. При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции.

• **Рекомендуется** при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенопозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной ЛТ [59].

УУР 4 (УДД С).

Комментарии: использование 5 и более клипс позволяет оптимальным образом визуализировать зону для последующей ЛТ.

• **Рекомендуется** для достижения оптимального локального контроля над болезнью при невозможности органосохраняющей операции выполнение подкожной или кожносохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет врач-хирург или врач-онколог). При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе [77].

УУР В (УДД 2).

• **Рекомендуется** при невозможности выполнения органосохраняющей операции либо подкожной мастэктомии выполнение мастэктомии с подмышечной лимфаденэктомией для достижения оптимального локального контроля над болезнью [77, 86].

УУР В (УДД 2).

• **Рекомендуется** при стадии T3N0 выполнение БСЛУ для уточнения степени распространения РМЖ [60].

УУР В (УДД 2).

• При выявлении метастатического поражения СЛУ **рекомендуется** выполнение подмышечной лимфаденэктомии для достижения оптимального локального контроля над болезнью [83].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: объем хирургического вмешательства определяет врач-хирург в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы. При лимфаденэктомии на усмотрение врача-хирурга удаляют лимфатические узлы I–II или I–III уровней.

• **Рекомендуется** для достижения оптимального локального контроля над болезнью проведение ЛТ после мастэктомии [53, 75, 76, 86, 90].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: ЛТ после мастэктомии проводится в дозе 46–50 Гр за 23–25 фракций в соответствии со следующими показаниями:

- при поражении 1–3 лимфоузлов – на мягкие ткани передней грудной стенки ± «буст» на область послеоперационного рубца в дозе 10 Гр за 5 фракций, над-/подключичную зону, ipsилатеральные парастернальные лимфатические узлы, любую часть подмышечной области (как зону риска) [ЛТ можно не проводить пациенткам с одним пораженным лимфатическим узлом при отсутствии факторов высокого риска рецидива опухоли];
- при pN₀, размере опухоли >5 см – на мягкие ткани передней грудной стенки + зоны лимфооттока;
- при pN₀, размере опухоли <5 см и наличии опухолевых клеток на расстоянии <1 мм от края резекции – рассмотреть проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки + зоны лимфооттока [53, 63, 69].

• **Рекомендуется** для достижения оптимального локального контроля над болезнью проведение ЛТ после органосохраняющих операций [53, 79, 86].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: ЛТ после органосохраняющих операций проводится в соответствии со следующими принципами:

- при отсутствии пораженных лимфатических узлов (N_0) только на оставшуюся часть молочной железы дозой 46–50 Гр за 23–25 фракций или 40–42,5 Гр за 15–16 фракций + «буст» на ложе удаленной опухоли (10–16 Гр за 5–8 фракций) по показаниям (см. выше);
- при N_0 рассмотреть целесообразность облучения оперированной молочной железы и над-/подключичной и парастернальной зоны у пациентов при медиальной/центральной локализации опухоли или размере опухоли >2 см в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза (молодой возраст, лимфоваскулярная инвазия, РОД 2 Гр, суммарная очаговая доза – СОД 46–50 Гр);
- при поражении 1–3 лимфатических узлов (N_1) проводить ЛТ на оперированную молочную железу, над-/подключичную, ipsilateralную парастернальную и часть подмышечной зоны (как зону особого риска) РОД 2 Гр, СОД 45–50 Гр;
- послеоперационный курс дистанционной ЛТ при отсутствии в плане лечения адъювантной ХТ рекомендовано начать в сроки до 12 нед от даты операции при условии полного заживления операционной раны;
- послеоперационный курс дистанционной ЛТ в случае проведения адъювантной ХТ рекомендовано начать после окончания ХТ при восстановлении показателей анализа крови (в среднем через 3–4 нед) ЛТ возможно проводить одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией [54, 83].

При планировании подкожной или кожносохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией пациентку до операции должен проконсультировать врач-радиотерапевт. При наличии показаний к ЛТ рекомендовано выполнить отсроченную реконструктивную операцию после завершения курса ЛТ для снижения частоты возможных осложнений [79, 86].

3.2.4. Лекарственная терапия (адъювантная/неоадъювантная)

- **Рекомендуется** для снижения риска рецидива и смерти проводить лекарственную (адъювантную/неоадъювантную) терапию [36].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** для назначения оптимальной адъювантной лекарственной терапии учитывать прогноз заболевания, ожидаемую пользу и возможные побочные эффекты адъювантной лекарственной терапии, сопутствующую патологию, а также предпочтения пациента. Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии [36].
УУР С (УДД 5).

Комментарии: при опухолях небольших размеров (<5 мм) в сочетании с N_0 , являющихся прогностически благоприятными, адъювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью. Назначение адъювантной ГТ (при гормонозависимых опухолях) в такой ситуации имеет целью профилактику вторых (контралатеральных) гормонозависимых опухолей.

При проведении адъювантной лекарственной терапии соблюдать следующие принципы:

- план адъювантной лекарственной терапии основывать на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов (табл. 2, 3) [36];
- адъювантную лекарственную терапию начинать с ХТ, если таковая показана; ХТ таксанами рекомендуется проводить одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана [36];
- адъювантную ГТ, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с анти-HER2-терапией и ЛТ, если таковые показаны; адъювантную ЛТ, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией, если таковые показаны [36];
- при проведении ХТ использовать стандартные режимы с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности и избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами [35];

- при проведении ХТ использовать последовательное (а не одновременное!) введение антрациклинов и родственных соединений и таксанов; при назначении паклитаксела** предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте РМЖ [91].

Последовательность различных методов адъювантной терапии представлена на рис. 3 [36].

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии при HER2-отрицательном РМЖ применять режимы адъювантной ХТ на основе антрациклинов и родственных соединений и таксанов [37, 91, 94–106]; см. табл. 4.

УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии пациентам с РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, или, при невозможности оценки по RCB, резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от выраженности патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при инвазивной резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), использовать #капецитабин** в дозе 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [53, 107, 108], см. табл. 4.

УУР С (УДД 2).

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии в схему лечения HER2-положительного РМЖ включать ХТ, анти-HER2-терапию и ГТ (при наличии в опухоли РЭ и РП) [36, 53].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ использовать режимы адъювантной лекарственной терапии на основе антрациклинов и родственных соединений и/или таксанов и анти-HER2-терапии, приведенные в табл. 5 [37, 53, 94–96, 108].

УУР С (УДД 5).

Таблица 2. Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов РМЖ [35, 36]	
Table 2. Surrogate identification of molecular biological subtypes of breast cancer [35, 36]	
Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: • РЭ положительные • HER2-отрицательный • Ki67 низкий ¹ (≤20%) • РП высокие ² (>20%)
Люминальный В HER2-отрицательный	• РЭ положительные • HER2-отрицательный • Наличие одного из следующих факторов: – Ki67 высокий (≥30%) – РП низкие (<20%)
Люминальный В HER2-положительный	• РЭ положительные • HER2-положительный • Ki67 любой • РП любые
HER2-положительный (нелюминальный)	• HER2-положительный • РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	• Отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

¹Значение Ki67 следует оценивать исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории: например, если медиана значений Ki67 при гормонозависимом РМЖ составляет в данной лаборатории 20%, то значение этого показателя, равное ≤10%, следует расценивать как однозначно низкое, а ≥30% – как однозначно высокое; при уровне Ki67 от 20 до 30% при решении вопроса о тактике лечения следует учитывать другие, клинико-морфологические факторы прогноза (стадию, степень злокачественности, морфологический вариант и др.) [92];
²пороговым значением при определении РП считается 20% [93].

Таблица 3. Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и стадии РМЖ [37, 94–96]
Table 3. Recommended algorithm for prescribing adjuvant systemic therapy, depending on the molecular biological subtype and stage of breast cancer [37, 94–96]

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный А	Только ГТ в большинстве случаев	Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов: • большая степень распространения болезни: • ≥4 пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов • ≥Т3 В качестве ХТ рекомендуются режимы АС/ЕС (4 курса) или DC [°доцетаксел** + °циклофосфамид**] (4 курса); схемы и дозы – см. табл. 4
Люминальный В (HER2-отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	При Т1а (≤5 мм) и N₀ : только адъювантная ГТ Для остальных пациентов (в дополнение к адъювантной ГТ): • при Т1b-с и N ₀ : рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Кi67 • при Т2 и N ₀ : АС/ЕС (4 курса) или DC [°доцетаксел** + °циклофосфамид**] (4 курса) или CMF [при противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений] (6 курсов); схемы и дозы – см. табл. 4 • при Т3 или N+: ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами (4 курса АС/ЕС → 4 курса °доцетаксела**/12 еженедельных введений #паклитаксела**); схемы и дозы – см. табл. 4 • при инвазивном дольковом РМЖ (e-cadherin позитивный по данным ИГХ) с N0-1 (поражение не более 3 подмышечных лимфоузлов) проведение адъювантной ХТ нецелесообразно в связи с низкой чувствительностью данного морфологического варианта к ХТ
Люминальный В (HER2-положительный)	ХТ + анти-HER2-терапия + ГТ	При Т1а (≤5 мм) и N₀ : только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-терапия не показаны При Т1b, с (>5 мм, но ≤20 мм) и N₀ : возможна ХТ без антрациклинов и родственных соединений (паклитаксел** 12 еженедельных введений** или DC [°доцетаксел** + °циклофосфамид**] (4 курса) в сочетании с трастузумабом** в течение 6–12 мес (с последующей ГТ); схемы и дозы – см. табл. 5, 7 При Т2–Т3 (>20 мм) или N+ : ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами (4 курса АС/ЕС → 4 курса доцетаксела**/12 еженедельных введений паклитаксела**) + анти-HER2-терапия (трастузумаб** ± пертузумаб**) или DCН [°доцетаксел** + °карбоплатин** (6 курсов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб** ± пертузумаб**) (с последующей ГТ)]; схемы и дозы см. табл. 5, 7 После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия в сочетании с ГТ
HER2-положительный (не люминальный)	ХТ + анти-HER2-терапия	При Т1а (≤5 мм) и N₀ : системная терапия не показана При Т1b, с (>5 мм, но ≤20 мм) и N₀ : возможна ХТ паклитакселом** (12 еженедельных введений) или 4 курса DC [°доцетаксел** + °циклофосфамид**] (без антрациклинов и родственных соединений) в сочетании с °трастузумабом** (см. табл. 5) При Т2–Т3 (>20 мм) или N+ : ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса АС/ЕС → 4 курса °доцетаксела**/12 еженедельных введений #паклитаксела**) + анти-HER2-терапия (трастузумаб** ± пертузумаб**) или °доцетаксел** + #карбоплатин** (6 курсов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб** ± пертузумаб**); схемы и дозы – см. табл. 5 После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия
Тройной негативный	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	При Т1а (≤5 мм) и N₀ : системная терапия не показана При Т1b и N₀ возможно проведение 4 курсов ХТ DC [°доцетаксел** + °циклофосфамид**] При Т1с–Т3 или N+ : ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами (4 курса АС/ЕС → 4 курса °доцетаксела**/12 еженедельных введений #паклитаксела**) в связи с отсутствием убедительных данных об увеличении выживаемости пациентов с тройным негативным, в том числе BRCA-ассоциированным РМЖ при добавлении соединений платины к антрациклинам и родственным соединениям и таксанам, в рутинной практике включение этих препаратов (соединений платины) в режимы адъювантной ХТ не рекомендуется. С учетом данных ряда исследований об увеличении частоты полных патоморфологических регрессий при тройном негативном фенотипе включение соединений платины в режимы неоадъювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (схемы и дозы – см. табл. 8)

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом** (± пертузумаб**) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), назначать трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [113], см. табл. 5.
УУР В (УДД 2).

Комментарии: при досрочном прекращении введения трастузумаба эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2-терапии 1 год, включая дооперационный этап [113].

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии проводить адъювантную ГТ всем пациентам с гормонозависимыми опухолями независимо от

возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2-статуса, выполнения адъювантной ХТ или анти-HER2-терапии [17].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ и/или РП в ≥1% клеток инвазивного РМЖ [17]. Выбор режима ГТ зависит от функции яичников (см. табл. 6, 7).

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии использовать режимы, приведенные в табл. 6, 7 [108, 126, 127].

УУР С (УДД 5).

Тамоксифен может использоваться как у пациентов в менопаузе, так и при сохранной функции яичников.**

Ароматазы ингибиторы противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только пациентам, достигшим стойкой физиологической менопаузы (см. «Критерии менопаузы») или получающим овариальную супрессию. Терапия ароматазы ингибиторами ассоциируется с меньшей частотой тромбоемболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с тамоксифе-

Таблица 4. Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ HER2-отрицательного РМЖ [37, 91, 94–96, 107, 109–113] Table 4. Recommended regimens for adjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer [37, 91, 94–96, 107, 109–113]	
АСx4 ¹	Доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + *циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [109]
АСx4 ¹⁻³	Доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + *циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [110]
АСx4 → Dx4 ¹	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + *циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → *доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [111]
АСx4 → Px12 ^{1,4}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + *циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → *паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений [93]
АСx4 → Px4 ^{1,5}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + *циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [111]
Cx4 → Px4 ¹⁻³	АС (*доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + *циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → *паклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [94]
АСx4 → Px12 ¹⁻⁴	АС (*доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + *циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → *паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений [53, 94, 108]
DCx4 ²	*Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день + *циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [109]
CMF ⁶	*Циклофосфамид** 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + *метотрексат** 40 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни + *фторурацил** 600 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [112]
*Капецитабин** (монотерапия) ⁷	*Капецитабин** 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [53, 107, 108]

¹Доксорубицин** может быть заменен на *эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС [114]);
²требуется профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ); *филграстим** 5 мкг/кг п/к через 24–72 ч после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или *пэгфилграстим** в дозе 6 мг или *эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг п/к однократно, не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов [94, 115–117];
³режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Кi67) вариантах РМЖ;
⁴при использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₁ (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₂ (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела, а введение блокаторов H₁/H₂-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) ≥1,0×10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥100,0×10⁹/л [118];
⁵режим введения паклитаксела** 175 мг/м² 1 раз в 3 нед является менее эффективным, особенно при тройном негативном подтипе РМЖ [91];
⁶при противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений и таксанов;
⁷пациентам с РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные PЭ, PП и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли согласно вышеприведенной рекомендации [107].

ном**. Ароматазы ингибиторы III поколения (летрозол, анастрозол**, экземестан) равно эффективны.

Критерии менопаузы [53]:

- билатеральная овариэктомия; возраст ≥60 лет;
- возраст <60 лет;
- в отсутствие ХТ, ГТ тамоксифеном** или торемифеном и овариальной супрессии: аменорея в течение ≥12 мес в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;
- в процессе терапии тамоксифеном** или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

При сохранной функции яичников на момент начала ХТ (нео/адъювантной) аменорея не является достаточным признаком достижения менопаузы, и для назначения препаратов, разрешенных к применению только у пациентов в менопаузе, необходима овариальная супрессия с помощью любого доступного способа либо регулярное определение уровней ФСГ и эстрадиола.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

- лекарственный (аналоги ГнРГ; см. табл. 6);
- вызывает обратимое подавление функции яичников;
- не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста; для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови, особенно у женщин, получающих ингибиторы ароматазы; определение ФСГ в период лечения аналогами ГнРГ неинформативно; прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 нед после первого введения аналогов ГнРГ;
- аналоги ГнРГ рекомендуется вводить ежемесячно;
- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;
- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников (наименее предпочтительный вариант).

Оптимальный метод овариальной супрессии не определен.

- **Рекомендуется** для сохранения функции яичников и фертильности у молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, с целью овариальной супрессии использовать аналоги ГнРГ, подавляющие функцию яичников обратимо [17].
УУР С (УДД 2).

- **Рекомендуется** для оптимального локального и системного контроля над заболеванием проведение неoadъювантной лекарственной терапии [137–139].

УУР – А (УДД 1).

Комментарий: неoadъювантная лекарственная терапия проводится при соблюдении всех следующих условий:

- доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0);
- тройной негативный фенотип или HER2-положительный статус с целью выполнения органосохраняющей операции, а также определения прогноза и проведения дополнительной адъювантной терапии в случае наличия резидуальной опухоли;
- может быть рассмотрена у пациентов с люминальным В раком высокого риска (G3, высокий Кi67) при наличии четких показаний для проведения ХТ данного объема и желании пациента выполнить органосохраняющую операцию;
- наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции;
- согласие пациента на выполнение органосохраняющей операции; с пациенткой должны быть обсуждены необходимость ЛГ в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции; абсолютные показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутритротоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной системной неoadъювантной терапии первично операбельного РМЖ использовать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, представленный на рис. 4, 5 [35, 140–147].

УУР – С (УДД 5).

Комментарий: очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на безрецидивную и общую выжи-

Таблица 5. Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ [53, 94, 103, 105, 108, 119–122] Table 5. Recommended regimens for adjuvant drug therapy for HER2-positive breast cancer [53, 94, 103, 105, 108, 119–122]	
АСx4 → (D + трастузумаб**)x4 ¹⁻⁴	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → доцетаксел** 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [121]
АСx4 → (P + трастузумаб**)x12 ¹⁻⁵	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [103]
АСx4 → (P + трастузумаб**)x4 ¹⁻⁴	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [103, 108]
(P + трастузумаб**)x12 ⁶	Паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [105]
(DC + трастузумаб**)x4 ^{6,7}	Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [104]
DCHx6 ²⁻⁴	Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин** АУС-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [53, 122]
АСx4 → (P + трастузумаб**)x12 ¹⁻⁸	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 курса → паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [123]
АСx4 → (P + трастузумаб**)x4 ^{1-4,7,8}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [119]
АСx4 → (таксаны + трастузумаб** + пертузумаб**)x4 ^{1-3,5,9}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → таксаны (доцетаксел** 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед 4 цикла или паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений) + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб** 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба** и пертузумаба** составляет 12 мес [53, 108, 120]
(DCH + пертузумаб**)x6 ^{2,3,7,9}	Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин** АУС-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб** 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба** и пертузумаба** составляет 12 мес [53, 108, 120]
Трастузумаб эмтанзин** x до 14 ¹⁰	Трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [113]

¹Доксорубицин** может быть заменен на эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС) [115]; не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и родственных соединений (доксорубицина** и эпирубицина**) и анти-HER2-препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и родственными соединениями и/или трастузумабом** необходим контроль фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);
²введение анти-HER2-препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) целесообразно начинать одновременно с безантрациклиновым таксаносодержащим режимом;
³возможно использование лекарственной формы трастузумаба** для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед; нагрузочная доза не требуется [124, 125];
⁴длительность адъювантной терапии трастузумабом** составляет 12 мес, включая дооперационный этап в случае проведения неoadъювантной терапии; общая длительность применения трастузумаба** не должна превышать 12 мес, включая длительность предоперационной терапии;
⁵при использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₁ (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₂ (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела, а введение блокаторов H₁/H₂-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 10⁹/л [118];
⁶целесообразно рассмотреть применение данного режима при T1b, c (>5 мм, но ≤20 мм) и N₀;
⁷показано профилактическое назначение Г-КСФ: филграстим** 5 мкг/кг п/к через 24–72 ч после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надир, или нэфилграстим** в дозе 6 мг, или эмтазилграстим** в дозе 7,5 мг п/к, однократно, не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов [94, 115–117];
⁸режим с уплотненным введением химиопрепаратов целесообразно рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким К1б7) вариантах РМЖ;
⁹режим показан при сочетании следующих признаков: не проводилась неoadъювантная лекарственная терапия, N₀2; пертузумаб** вводится в сочетании с трастузумабом** в течение 12 мес;
¹⁰рекомендуется пациенткам, получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом** (± пертузумаб**) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли согласно вышеприведенной рекомендации [113].

Таблица 6. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной ГТ РМЖ Table 6. Recommended drugs for adjuvant hormone therapy for breast cancer	
Антиэстрогены ¹	Тамоксифен** 20 мг/сут внутрь ежедневно
Ароматазы ингибиторы ²	Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно Анастрозол** 1 мг/сут внутрь ежедневно Экземестан 25 мг/сут внутрь ежедневно
Аналоги ГнРГ ³	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней [126] Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней [127]

¹Могут использоваться независимо от функции яичников; овариальная супрессия в дополнение к антиэстрогенам рекомендуется пациенткам с сохранной функцией яичников при наличии факторов высокого риска рецидива (см. табл. 7); определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена** в рутинной практике не рекомендуется;
²показано использовать только у пациенток в менопаузе; у пациенток с сохранной функцией яичников для назначения ингибиторов ароматазы требуется овариальная супрессия;
³показано использовать только у пациенток с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с антиэстрогенами или ароматазы ингибиторами; гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы адъювантной ГТ РМЖ в зависимости от функции яичников Table 7. Recommended regimens for adjuvant breast cancer therapy depending on ovarian function	
Режимы ГТ	Примечания
Пременопауза	
*Тамоксифен** 5 мг/сут внутрь, ежедневно, 3 года [67]	Только при раке in situ
Тамоксифен** 5 лет [128]	В том числе и при раке in situ
Тамоксифен** 10 лет [129]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [130]	Для пациентов, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена**, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Овариальная супрессия + тамоксифен** или ароматазы ингибиторы 5 лет [130]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹⁻⁴
Постменопауза	
Тамоксифен** 5 лет [131]	
*Тамоксифен** 5 мг/сут внутрь, ежедневно, 3 года [67]	Только при раке in situ
Ароматазы ингибиторы 5 лет [132]	
Ароматазы ингибиторы 2–3 года, далее – тамоксифен** 2–3 года [133]	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен** 2–3 года → ароматазы ингибиторы 2–3 года (суммарно – 5 лет) [133]	
Ароматазы ингибиторы 7 лет [134, 135]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 10 лет [131]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [136]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
¹ К факторам неблагоприятного прогноза относятся Т3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Кi67, выраженная лимфоваскулярная инвазия;	
² рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет 5 лет;	
³ овариальная супрессия необходима в течение всего срока приема ароматазы ингибиторов;	
⁴ при промежуточном прогнозе (T2N0 и G2) в случае назначения овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном** или ароматазы ингибиторами) возможен отказ от адъювантной ХТ.	

ваемость. Неoadъювантная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:

- выполнить органосохраняющую операцию и улучшить косметический эффект;
- выявить пациентов с более благоприятным прогнозом (в случае достижения полного патоморфологического ответа) и индивидуализировать адъювантную терапию;
- оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения).
- **Рекомендуется** перед началом неoadъювантной лекарственной терапии выполнить разметку опухоли для возможности визуализации при последующем хирургическом лечении [95, 148].
УУР С (УДД 5).
Комментарии: в качестве разметки возможно использование рентгеноконтрастных и/или радиоактивных меток или татуаж.
- **Рекомендуется** для проведения оптимальной неoadъювантной лекарственной терапии использовать стандартные режимы ХТ и анти-HER2-терапии (табл. 8) [35, 53, 54].
УУР С (УДД 5).
- **Не рекомендуется** неoadъювантная ХТ при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ [35, 37, 149].
УУР С (УДД 4).
- **Рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение хирургического лечения в срок до 7 нед после окончания неoadъювантной ХТ [150, 151].
УУР С (УДД 4)

Комментарии: основные принципы неoadъювантной лекарственной терапии:

- следует использовать препараты и режимы с наибольшей ожидаемой эффективностью;
- все необходимые курсы ХТ рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии [22];
- если все запланированные курсы ХТ проведены до операции, адъювантная ХТ не рекомендуется; если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы рекомендуется провести после

операции; у пациентов с РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получивших неoadъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли рекомендуется рассмотреть назначение адъювантной ХТ #капецитабином** (2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес) [107]; у пациентов HER2-положительным РМЖ – трастузумаб эмтанзин** (3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов) [113];

- оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6–8 нед. Оценку эффекта рекомендуется производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения;
- при получении «быстрого» (в результате 2–4 курсов ХТ) клинического эффекта не рекомендуется сокращать объем ХТ менее чем до 6–8 курсов;
- при отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение стандартной неoadъювантной лекарственной терапии (антрациклины и родственные соединения, таксаны, трастузумаб**, пертузумаб**, Г-КСФ если таковые показаны), рекомендуется на первом этапе выполнить хирургическое лечение.
- **Рекомендуется** с целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни назначить препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей, колекальциферол, кальция карбонат, пациентам с гормонозависимым РМЖ, получающим длительно ингибиторы ароматазы, а также пациентам, которым проводится овариальная супрессия или у которых в результате противоопухолевого лечения наступила ранняя менопауза [161];
- препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей (бисфосфонаты) [золедроновая кислота** 4 мг в/в 1 раз в 6 мес] в течение 2–3 лет (в зависимости от минеральной плотности костной ткани);
- колекальциферол 400–800 МЕ/сут внутрь ежедневно + кальция карбонат 500–1000 мг/сут внутрь ежедневно длительно [161].
УУР С (УДД 5).

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадъювантной лекарственной терапии РМЖ [35, 94–96]
Table 8. Recommended regimens for neoadjuvant drug therapy for breast cancer [35, 94–96]

HER2-отрицательный	
АС×4 → D×4 ¹	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → [‡] доцетаксел** 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [96, 108, 152, 153]
АС×4 → P×12 ^{1,2}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → [‡] паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений [91, 94, 108]
АС×4 → P×4 ^{1,3,4}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → [‡] паклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [94]
АС×4 → P×12 ¹⁻⁴	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → [‡] паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений [53]
АС×4 → (P + карбоплатин)×12 ¹⁻⁵	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед, 4 цикла → [‡] паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно 12 введений + ^{††} карбоплатин** АUC-6 в/в 1 раз в 3 нед, 4 цикла [108, 154]
CMF ⁶	[‡] Циклофосамид** 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + [†] метотрексат** 40 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни + ^{††} фторурацил** 600 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [112]
HER2-положительный	
АС×4 → (D + [†] трастузумаб**)×4 ^{1,7-9}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 курса → [‡] доцетаксел** 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [108, 155]
АС×4 → (P + [†] трастузумаб**)×12 ^{1,2,7-9}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 курса → [‡] паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений [95, 123]
DCH×6 ^{4,8,9}	[‡] Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + [†] карбоплатин** АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов [156]
АС×4 → (P + [†] трастузумаб**)×12 ^{1-4,7-9}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 курса → [‡] паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений [53, 108]
АС×4 → (D + [†] трастузумаб** + пертузумаб**)×4 ^{1,3,4,7-10}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2–3 нед, 4 цикла → [‡] доцетаксел** 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб** 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [108, 157]
(DCH5 + [†] пертузумаб**)×6 ^{4,8-10}	[‡] Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + [†] карбоплатин** АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб** 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов [157, 158]

¹Доксорубицин** может быть заменен на эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС) [114];
²при использовании еженедельных введений [‡]паклитаксела** объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₁ (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₂ (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела, а введение блокаторов H₁/H₂-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН≥1,0×10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥100,0×10⁹/л [118];
³режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ [159];
⁴показано профилактическое назначение Г-КСФ: [†]филграстим** 5 мг/кг п/к через 24–72 ч после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или ^{††}пэгфилграстим** в дозе 6 мг или [‡]эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг п/к, однократно, не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов [94, 115–117];
⁵режимы с включением соединений платины могут быть использованы при тройном негативном фенотипе;
⁶при противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений и таксанов;
⁷не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и родственных соединений (доксорубицин**, эпирубицин**) и анти-HER2-препаратов ([†]трастузумаб**, ^{††}пертузумаб**) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и родственными соединениями и/или трастузумабом необходим контроль ФВ ЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний) [160];
⁸введение анти-HER2-препаратов (трастузумаб**, пертузумаб**) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксаносодержащим режимом;
⁹возможно использование лекарственной формы трастузумаб** для п/к введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед; нагрузочная доза не требуется [124, 125];
¹⁰режим может быть использован в качестве неоадъювантной терапии при опухолях ≥T2 или N+.

3.3. Местно-распространенный первично неоперабельный инвазивный РМЖ

- **Рекомендуется** при РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в том числе инфильтративно-отечной форме с целью уменьшения размеров опухоли и достижения операбельного состояния на первом этапе проводить лекарственную терапию [162].
УУРА (УДД 2).
- **Рекомендуется** при местно-распространенном первично неоперабельном РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в том числе инфильтративно-отечной форме соблюдать принципы лечения, представленные на рис. 5, 6 [36].
УУРА (УДД 1).

3.3.1. Лекарственная терапия

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии при первично неоперабельном РМЖ руководствоваться теми же правилами, что и при первично операбельном (см. раздел 3.2; см. рис. 5, 6; табл. 8) [53].
УУР 5 (УДД 5).

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии пациентом в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ проводить неоадъювантную терапию ароматазы ингибиторами [163].
УУР В (УДД 2).
Комментарий: терапию ингибиторами ароматазы целесообразно проводить в течение 4–8 мес или до достижения максимального эффекта.
- **Не рекомендуется** адъювантная ХТ, если все запланированные курсы проведены до операции [53, 95, 164].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** у пациентов с РМЖ с тройным негативным фенотипом, получивших неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, или, при невозможности оценки по RCB, резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо

от состояния регионарных лимфатических узлов), адьювантная ХТ *капецитабином** 2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [53, 107, 108].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** адьювантная ГТ всем пациентам с гормонозависимыми опухолями (см. табл. 6, 7).

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** адьювантная анти-HER2-терапия всем пациентам при HER2-положительных опухолях [36, 165].

УУР А (УДД 2).

- **Рекомендуется** у пациентов с HER2-положительным РМЖ, получивших неоадьювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом** (± пертузумаб**), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, или, при невозможности оценки по RCB, резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адьювантной терапии назначение трастузумаба эмтанзина** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [113].

УУР В (УДД 2).

Комментарии: при досрочном прекращении введения трастузумаба эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2-терапии 1 год, включая дооперационный этап [113].

3.3.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение хирургического лечения в срок до 7 нед после окончания неоадьювантной ХТ [150, 151].

УУР С (УДД 4).

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием и сохранения органа выполнить органосохраняющую операцию с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией при стадиях IIA и IIB при получении хорошего эффекта после неоадьювантной лекарственной терапии [166–168].

УУР А (УДД 2).

- **Рекомендуется** при невозможности выполнения органосохраняющей операции с целью оптимального локального контроля над заболеванием выполнить мастэктомию [167, 168].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: объем оперативного вмешательства определяет врач-хирург в зависимости от расположения опухоли, соотношения объема опухоли и объема молочной железы. Желательно рассмотреть возможность выполнения подмышечной или кожносохраняющей мастэктомии с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией с одномоментной или отсроченной реконструкцией. При подрастании опухоли к большой грудной мышце выполняется частичная резекция мышцы. При необходимости дефект замещается перемещенным кожно-мышечным лоскутом.

Метод и сроки реконструкции определяются на консилиуме в составе врача-хирурга/пластического хирурга и радиотерапевта с учетом необходимости ЛТ; при наличии показаний к ЛТ рекомендуется выполнять отсроченную реконструктивно-пластическую операцию после завершения курса ЛТ.

3.3.3. Лучевая терапия

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием проводить ЛТ после радикальной мастэктомии (РМЭ) или органосохраняющих операций у пациентов с местно-распространенными формами РМЖ вне зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли после неоадьювантной лекарственной терапии [48, 169].

УУР С (УДД 2).

Комментарии: начало ЛТ – через 4–12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны); в случае проведения адьювантной ХТ – через 3–4 нед после ее завершения.

- **Рекомендуется** пациентам с целью оптимального локального контроля над заболеванием после РМЭ или органосохраняющих операций проводить ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны лимфооттока, при необходимости – «буст» на послеоперационный рубец или ложе удаленной опухоли [86].

УУР В (УДД 1).

Комментарии:

- над-/подключичную, цепочку ipsilaterальных парастеральных лимфатических узлов – РОД 2 Гр, СОД 48–50 Гр;
- «буст» на послеоперационный рубец или ложе удаленной опухоли до СОД 60 Гр за весь курс лечения;
- при наличии остаточных метастазов в над- или подключичных лимфоузлах – СОД 60–64 Гр за весь курс ЛТ (при выборе локальных полей облучения необходимо выполнение УЗИ или КТ-исследований);
- при наличии врастания опухоли в кожу молочной железы ЛТ целесообразно проводить с использованием тканеэквивалентных болусов для создания адекватного дозового распределения.

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием при неоперабельном/нерезектабельном опухолевом процессе после завершения лекарственной терапии или отказе пациента от операции провести курс дистанционной ЛТ [48, 170].

УУР С (УДД 2).

Комментарии: ЛТ проводится в период от 2 до 4 нед после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после консилиума в составе врача-радиотерапевта, врача-хирурга и врача-онколога).

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием проводить ЛТ на молочную железу – дозу 50 Гр за 25 фракций, на зоны лимфооттока на стороне поражения – 50 Гр за 25 фракций [48, 170].

УУР С (УДД 4).

Комментарии: после проведения ЛТ на молочную железу и зоны лимфооттока необходимо проводить оценкой эффекта и повторным обсуждением тактики лечения на консилиуме в составе хирурга-онколога и радиотерапевта. При возможности выполнения хирургического лечения предпочтительна РМЭ [48].

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием при невозможности выполнения операции или отказе пациентки от нее ЛТ проводить по радикальной программе [171].

УУР С (УДД 4).

Комментарий: суммарная доза за весь курс лечения на молочную железу – 60–66 Гр, локально на опухоль – до 60–70 Гр (65–70 Гр) в зависимости от количества курсов и эффективности предшествующей ХТ; локально на отдельные определяемые метастатические лимфоузлы до 60–66 Гр при разовой дозе облучения 2 Гр. При выборе локальных полей облучения необходимо УЗИ или КТ-исследование [48]. В зависимости от конкретной клинической ситуации разовая доза может быть увеличена до 2,5 Гр с учетом пересчета суммарных изодозных доз.

3.4. Рецидивный и метастатический РМЖ

3.4.1. Лечение изолированных местных рецидивов

С целью уменьшения риска рецидива РМЖ и смерти после удаления изолированного местного рецидива лекарственная терапия проводится в соответствии со следующими принципами [36]:

- при тройном негативном фенотипе – адьювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов и родственных соединений, если они назначались ранее);
- при люминальном HER2-отрицательном фенотипе – только адьювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников;
- при HER2-положительном фенотипе – ХТ + анти-HER2-терапия ± ГТ (в зависимости от уровня экспрессии РЭ и РП);
- рассмотреть назначение ЛТ во всех случаях, когда она не проводилась ранее, а также при наличии возможности дополнительного безопасного облучения пораженной зоны.

- **Рекомендуется** с целью излечения местных рецидивов проводить лечение аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (в том числе с определением РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли) и лечения (см. раздел 3.2) [53].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: выбор варианта лекарственной терапии должен быть индивидуальным и учитывать иммунофенотип первичной и рецидивной опухоли, предшествующее адъювантное лечение и срок ремиссии, общее состояние пациента, в том числе остаточные явления токсичности ранее проведенного лечения.

3.4.2. Лечение диссеминированного РМЖ

- **Рекомендуется** с целью улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности проводить лекарственное лечение пациентам с диссеминированным РМЖ [172].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** с целью оптимального лекарственного лечения диссеминированной болезни осуществлять выбор варианта терапии с учетом биологических маркеров (РЭ и РП, HER2, Ki67), PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (в случае тройного негативного РМЖ), мутаций в гене *PIK3CA* (в случае гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ), клинико-анамнестических особенностей пациента [15, 173].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: единого стандарта лечения диссеминированного РМЖ не существует. Основным методом лечения является лекарственная терапия, которая включает ХТ и/или ГТ, которые рекомендуется дополнять таргетной терапией по показаниям.

- **Рекомендуется** для решения вопроса о назначении пациентам с гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ при прогрессировании на фоне моно- или комбинированной ГТ комбинации алпелисиба с фулвестрантом** (табл. 9) определение мутаций в гене *PIK3CA* в образце ткани первичной опухоли или метастатического очага [16, 38].

УУР А (УДД 2).

- **Рекомендуется** для решения вопроса о назначении #паклитаксела + альбумин в комбинации с #атезолизумабом** (табл. 10) у пациентов с метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, определение уровня экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (первичной опухоли или, предпочтительно, биопсийного материала из метастатического очага) с применением реагента SP142 для ИГХ-оценки лиганда-1 белка программируемой смерти *in vitro* диагностике [15].

УУР А (УДД 2).

- **Рекомендуется** для оптимального лечения диссеминированной болезни и улучшения качества жизни пациента при наличии показаний в дополнение к системной терапии рассмотреть проведение локальных видов лечения (лучевого или хирургического) [53].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** с целью предотвращения осложнений костного метастазирования в дополнение к основной противоопухолевой системной терапии пациентам с диссеминированным РМЖ при наличии не менее 1 метастаза в кости и ожидаемой продолжительностью жизни от 3 мес и более рутинное назначение препаратов, влияющих на минерализацию костей: деносумаба** 120 мг п/к 1 раз в месяц или бифосфонатов (золедроновая кислота** 4 мг в/в 1 раз в 1–3 мес [174], памидроновой кислоты 90 мг 1 раз в месяц [175], ибандроновой кислоты 6 мг 1 раз в месяц [176], клодроновой кислоты 1500 мг в/в 1 раз в месяц [177]). На фоне применения любого остеомодифицирующего агента необходим прием колекальциферола** 400–800 МЕ/сут внутрь ежедневно + кальция карбоната 500–1000 мг/сут внутрь ежедневно длительно [177, 178].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене препаратов, влияющих на минерализацию костей. Смена терапии

бифосфонатами на терапию деносумабом** целесообразна в следующих клинических ситуациях: невозможность назначения или продолжения терапии бифосфонатами из-за нарушения функции почек; неэффективности терапии бифосфонатами (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома и пр.); невозможность выполнения в/в инфузий.

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии и снижения токсичности лечения проводить ГТ гормонозависимого (люминального) РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов [179, 180].

УУР С (УДД 2).

Комментарии: исключение составляют быстропрогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий ГТ, а также гормонорезистентные случаи. Признаками висцерального криза является множественное метастатическое поражение внутренних органов; клинические и/или лабораторные признаки нарушения функции внутренних органов, создающие угрозу жизни пациента и требующие быстрого достижения противоопухолевого эффекта.

- **Рекомендуется** пациентам с гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, начинать ГТ (ароматазы ингибиторами, тамоксифеном** или фулвестрантом**) в сочетании с анти-HER2-препаратом (табл. 11) [35].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** ГТ одной линии проводить до прогрессирования болезни (данные осмотра и инструментального обследования или появление/усиление симптомов, связанных с опухолевым ростом) или признаков неприемлемой токсичности. В отсутствие признаков висцерального криза рекомендуется последовательное назначение всех возможных линий ГТ (рис. 7, 8) [180].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** во время проведения гормонотерапии каждые 1–3 мес оценивать симптомы болезни и общее состояние пациента, каждые 2–6 мес выполнять объективную оценку эффективности проводимой ГТ при помощи КТ [53].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: сцинтиграфию следует выполнять каждые 4–6 мес, выполнение ПЭТ-КТ и определение уровня опухолевых маркеров является опциональным [53].

- **Рекомендуется** пациентам с сохранной функцией яичников выполнить овариальную супрессию любым доступным способом (см. раздел 3.2) и назначить ГТ, рекомендованную пациентам в менопаузе (см. табл. 9, рис. 7) [181].

УУР С (УДД 1).

Комментарии: в отдельных случаях (например, при отказе пациентки от овариальной супрессии) назначаются селективные модуляторы РЭ (см. табл. 9).

- **Не рекомендуется** использовать одновременно ХТ и ГТ [173].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** при неэффективности трех последовательных линий ГТ (это свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения) назначать ХТ [180].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: при выборе варианта ГТ следует учитывать функцию яичников, предшествующую ГТ и ее эффективность, сопутствующую патологию. Алгоритм ГТ пациентов в менопаузе представлен на рис. 7.

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии выполнять ХТ следующим категориям пациентов:

- РМЖ с отрицательными РЭ и РП;
- люминальный РМЖ, резистентный к ГТ;
- люминальный РМЖ с признаками висцерального криза [33, 34].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: стандарта ХТ 1-й линии рецидивного и метастатического РМЖ нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и клинико-анамнестические особенности пациента, а также состав и эффективность предшествующей, в том числе адъювантной/неадъювантной ХТ, если таковая проводилась.

Таблица 9. Рекомендуются эндокринные препараты и режимы ГТ метастатического HER2-отрицательного РМЖ [16, 35–37, 179–195]
Table 9. Recommended endocrine drugs and HT regimens for metastatic HER2-negative breast cancer [16, 35–37, 179–195]

Аналоги ГнРГ ¹	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в месяц Любой из препаратов назначается на весь период ГТ [180]
Селективные модуляторы РЭ ²	Тамоксифен** 20 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [179–182, 184] Торемифен 60 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [182]
Антагонисты РЭ ³	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в 1-й месяц – по 500 мг в 1 и 15-й дни; длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [182, 183]
Фулвестрант** + ингибиторы протеинкиназы (cyclin-dependent kinases) (CDK) 4/6 ^{3,4,8}	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в 1-й месяц – по 500 мг в 1 и 15-й дни) + палбоциклиб** [185, 186] 125 мг/сут, или рибоциклиб** [187] 600 мг/сут внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней), или абемациклиб** [188, 189] по 300 мг/сут внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования либо неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы III поколения (нестероидные) ³	Анастрозол** 1 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [180, 183, 184] Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [180]
Ингибиторы ароматазы III поколения + ингибиторы протеинкиназы (CDK) 4/6 ^{3,4,8}	Анастрозол** 1 мг/сут, или летрозол 2,5 мг/сут, или эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно + палбоциклиб** [190] 125 мг/сут, или рибоциклиб** [191] 600 мг/сут внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней), или абемациклиб** [192] по 300 мг/сут внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования либо неприемлемой токсичности ⁷
Ароматазы ингибиторы III поколения (стероидные) ³	Эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [193]
Фулвестрант** + аллелисб ⁹	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в 1-й месяц – по 500 мг в 1 и 15-й дни) + аллелисб 300 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности ¹⁰ [16]
Эксеместан + эверолимус** ^{3,5}	Эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно + эверолимус** 10 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [194]
Прогестагены ³	Медоксипрогестерон** 500–1000 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Мегестрол 160 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования токсичности или неприемлемой токсичности [180]
Абемациклиб** ^{6,7}	Абемациклиб** 400 мг/сут внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [195]

¹Только для пациентов с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с другими средствами ГТ (селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, антагонистами РЭ, ароматазы ингибиторами, прогестагенами); ГнРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней;
²для пациентов в менопаузе и менопаузе; определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена** в рутинной практике не рекомендуется;
³только для пациентов в менопаузе; у пациентов с сохранной функцией яичников требуется овариальная супрессия (назначение аналогов ГнРГ или овариэктомия);
⁴при развитии токсичности рекомендуется редукция доз палбоциклиба** до 100 и 75 мг/сут, рибоциклиба** – до 400 и 200 мг/сут, абемациклиба** – до 200 и 100 мг/сут внутрь (в два приема); см. инструкции по применению препаратов;
⁵для пациентов в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к нестероидным ароматазы ингибиторам (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозолом/анастрозолом** или в ближайше 12 мес после завершения приема этих препаратов ± одна линия ХТ); нет данных об эффективности другой линии ГТ с включением эверолимуса** при прогрессировании на фоне терапии эксеместаном и эверолимусом**;
⁶при прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ;
⁷при развитии токсичности возможна редукция дозы абемациклиба** до 300, 200 и 100 мг/сут внутрь (в два приема); см. инструкцию по применению препарата;
⁸комбинация ингибиторов протеинкиназы 4/6 с ароматазы ингибиторами или фулвестрантом** является предпочтительной опцией 1 и 2-й линий лечения, учитывая значимый выигрыш в безрецидивной выживаемости и приемлемый профиль токсичности;
⁹комбинация ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) аллелисба с фулвестрантом** рекомендуется при наличии мутаций в гене PIK3CA пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ при прогрессировании на монотерапии или комбинированной ГТ. Аллелисб не следует назначать пациентам с сахарным диабетом 1-го типа, а также с неконтролируемым диабетом 2-го типа. До начала применения аллелисба следует определить уровень глюкозы плазмы натощак и уровень гликированного гемоглобина. При уровне гликированного гемоглобина выше 7,0% перед назначением терапии аллелисбом требуется консультация эндокринолога;
¹⁰при развитии токсичности возможна редукция дозы аллелисба до 250 или 200 мг/сут (см. инструкцию по медицинскому применению препарата).

- **Рекомендуется** пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии использовать антрациклины/антрациклинсодержащие режимы в 1-й линии, если они не назначались ранее [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии в качестве комбинированной терапии использовать антрациклинсодержащие режимы (АС/ЕС), режим СМФ/метрономный режим (циклофосамид**/метотрексат**), а также режимы, включающие соединения платины (в комбинации с таксанами, гемцитабином**); см. табл. 10 [35].
УУР С (УДД 5).
- **Не рекомендуется** комбинировать между собой антрациклины и родственные соединения, таксаны, винорелбин**, капецитабин** [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии при рецидивном и метастатическом РМЖ использовать режимы ХТ, приведенные в табл. 10 [35, 36, 185–215].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии и снижения токсичности продолжать ХТ с использованием одной и той же комбинации до прогрессирования болезни, доказанного клинически и/или с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности. Длительная стабилизация болезни расценивается как положительный эффект лечения и не является основанием для прекращения или смены терапии в отсутствие неприемлемой/дозолимитирующей токсичности [35].
УУР С (УДД 5).
Комментарии: не существует стандартных подходов к проведению 2-й и последующих линий ХТ, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима. Продолжение ХТ после 3-й линии может обсуждаться для пациентов в удовлетво-

Таблица 10. Режимы ХТ, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ [23] Table 10. Chemotherapy regimens recommended for recurrent and metastatic breast cancer [23]
Антрациклиновые^{1,2}
<ul style="list-style-type: none"> • АС: доксорубин** 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования, или приемлемой токсичности, или достижения суммарной дозы доксорубина** 450–500 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии) [196] • ЕС: эпирубин** 60–75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования, или приемлемой токсичности, или достижения суммарной дозы эпирубина** 900 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии) [108, 216] • Доксорубин** 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования, или приемлемой токсичности, или достижения суммарной дозы доксорубина** 450–500 мг/м² адьювантной терапии [196] • Эпирубин** 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования, или приемлемой токсичности, или достижения суммарной дозы эпирубина** 900 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии) [197]
Таксановые
<ul style="list-style-type: none"> • Паклитаксел** [198] 80 мг/м² в/в еженедельно; до прогрессирования или приемлемой токсичности³ • Паклитаксел** [199] 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности; • Паклитаксел** [200] 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности³ • Доцетаксел** [201] 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности • Паклитаксел** [202] 80 мг/м² в/в + карбоплатин** [221] АUC2 в/в еженедельно; до прогрессирования или приемлемой токсичности; • (Паклитаксел + альбумин) 260 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [203] • Паклитаксел** 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни + бевацизумаб** 10 мг/кг в/в в 1 и 15-й дни каждые 28 дней или 15 мг/кг каждый 21 день до прогрессирования или приемлемой токсичности⁴ [108, 204] • Доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед + бевацизумаб** 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности⁴ [205, 206] • (Паклитаксел + альбумин) 100 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни + атезолизумаб** 840 мг в/в в 1 и 15-й дни каждые 4 нед⁵ [15, 108] или 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед или 1680 мг в/в в 1-й день каждые 4 нед
Другие
<ul style="list-style-type: none"> • CMF: циклофосфамид** 100 мг/м² внутрь в 1–14-й дни + метотрексат** 40 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни + фторурацил** 600 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [207] • Капецитабин** 2000–2500 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [208] • Винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [209] • Винорелбин** 60 мг/м² внутрь в 1, 8, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в неделю; до прогрессирования или приемлемой токсичности [210] • Гемцитабин** 800–1200 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [110, 211] • Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни + цисплатин** 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин** АUC-2 в/в в 1 и 8-й дни) каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [212, 213] • Цисплатин** 75 мг/м² в/в в 1-й день или карбоплатин** АUC-6 в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [214, 215] • Циклофосфамид** 50 мг/сут внутрь ежедневно + метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1 и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или приемлемой токсичности [216] • Иксабепилон** 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед (при резистентности к антрациклинам и родственным соединениям, таксанам, капецитабину**); до прогрессирования или приемлемой токсичности [217] • Иксабепилон** 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед + капецитабин** 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности⁶ [218] • Эрибулин** 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [219] • Этопозид** 100 мг/сут внутрь в 1–14-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [108] • Олапариб 600 мг/сут (в таблетках) внутрь ежедневно; до прогрессирования или приемлемой токсичности⁷ [220] • Талазопариб 1 мг/сут внутрь ежедневно; до прогрессирования или приемлемой токсичности⁷ [221]
<p>¹Суммарная доза антрациклинов и родственных соединений с учетом всех линий терапии, включая адьювантную, не должна превышать 450–500 мг/м² для доксорубина** и 900 мг/м² для эпирубина**;</p> <p>²до и в процессе терапии антрациклинами и родственными соединениями необходим контроль ФВ ЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);</p> <p>³предпочтительно еженедельное введение паклитаксела**; при использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₁ (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₂ (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела. При отсутствии реакции гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела, а введение блокаторов H₁/H₂-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН≥1,0×10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥100,0×10⁹/л [118];</p> <p>⁴рекомендуется при HER2-негативном РМЖ, в том числе при РМЖ с тройным негативным фенотипом;</p> <p>⁵для пациентов с тройным негативным РМЖ в качестве 1-й линии лечения при установленной с помощью теста Ventana SP142 экспрессии PD-L1 на ≥1% иммунокомпетентных клеток;</p> <p>⁶при неэффективности предшествующей терапии таксанам, антрациклинами и родственными соединениями; не следует назначать данный режим при повышении АЛТ/АСТ>2,5 ВГН и/или билирубина выше ВГН;</p> <p>⁷рекомендуется при HER2-негативном РМЖ у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, получавших ранее неоадьювантную или адьювантную ХТ либо ХТ по поводу метастатического заболевания.</p>

рительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам с HER2-положительным РМЖ назначать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или ГТ (при люминальных опухолях) и использовать режимы, представленные в табл. 11 [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам с HER2-положительным РМЖ в качестве 1-й линии терапии предпочтительней использовать комбинацию пертузумаб** + трастузумаб** + таксаны (см. табл. 11).
УУР А (УДД 1).

Комментарии: режим может быть рекомендован пациентам, не получавшим пертузумаб** нео-/адьювантно, а также получавшим пертузумаб** нео-/адьювантно, если с момента завершения терапии пертузумабом** до прогрессирования болезни прошло не менее 1 года.

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии при первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом** ± пертузумаб** продолжать анти-HER2-терапию в прежнем режиме со сменной химио-/гормонотерапевтического компонента [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** во время проведения лекарственной терапии перед каждым циклом оценивать симптомы болезни и общее состояние пациента, каждые 2–4 цикла проводить объективную оценку эффективности проводимой ХТ при помощи КТ [53].
УУР С (УДД 5).
Комментарии: скинтиграфию следует выполнять каждые 4 цикла, выполнение ПЭТ-КТ и определение уровня опухолевых маркеров является опциональным [53].
- **Рекомендуется** с целью оптимального лечения и улучшения качества жизни пациентов с диссеминированным РМЖ обсуждать использование лучевого и хирургического мето-

<p>Таблица 11. Режимы лекарственной терапии HER2-положительного рецидивного и метастатического РМЖ Table 11. Modes of drug therapy for HER2-positive recurrent and metastatic breast cancer</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед в сочетании с одним из следующих режимов^{1,2} • *Паклитаксел** 80 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед + *карбоплатин** АUC-2 в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [202] • *Паклитаксел** 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности³ [198, 199] • *Паклитаксел** 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности³ [108, 199] • *Доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [222, 223] • Винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни в/в каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [223] • Винорелбин** 60 мг/м² внутрь в 1, 8, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [224] • *Капецитабин** 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [225] • *Гемцитабин** 800–1200 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [108, 211] • *Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни + *цисплатин** 75 мг/м² в/в в 1-й день (или *карбоплатин** АUC-5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [226] • Циклофосфамид** 50 мг 1 раз в день внутрь ежедневно + *метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1 и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [227] • Иксабепилон** 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед (при резистентности к антрациклинам и родственным соединениям, таксанам, *капецитабину**) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [228] • Эрибулин** 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [229] • *Этопозид** 50 мг/сут внутрь в 1–21-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [230] <p>Возможно продолжение монотерапии трастузумабом без химиотерапевтического препарата в случае возникновения непереносимой токсичности последнего</p>
<p>Предпочтительные режимы 1-й линии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пертузумаб** 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + *доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 курсов или #паклитаксел** 80 мг/ м² в/в еженедельно до 18 введений или паклитаксел** 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 курсов; после завершения 6 курсов лечения – продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом** 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед и пертузумабом** 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{4,5} [231, 232]; при гормонопозитивном РМЖ по окончании 6 курсов ХТ к таргетной терапии может быть добавлена ГТ • Трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵ [233] • Лапатиниб** 1250 мг/сут внутрь ежедневно + капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶ [234] • *Лапатиниб** 1000 мг/сут внутрь ежедневно + трастузумаб** 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵ [53, 235]
<p>Для HER2-положительного люминального РМЖ (PЭ+/PP+/HER2+)^{7,8}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ароматазы ингибиторы + трастузумаб** до прогрессирования или неприемлемой токсичности [236] • Ароматазы ингибиторы + лапатиниб** 1500 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [237] • Ароматазы ингибиторы + трастузумаб** + лапатиниб** 1000 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [238, 229] • Фулвестрант** + трастузумаб** до прогрессирования или неприемлемой токсичности • Тамоксифен** + трастузумаб** до прогрессирования или неприемлемой токсичности
<p>¹Возможно использование лекарственной формы трастузумаба** для п/к введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед; нагрузочная доза не требуется [124, 125];</p> <p>²до и в процессе терапии трастузумабом** необходим контроль ФВ ЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);</p> <p>³при использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₁ (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H₂ (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела, а введение блокаторов H₁/H₂-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН≥1,0х10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥100,0х10⁹/л;</p> <p>⁴увеличение количества курсов доцетаксела** свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости [240];</p> <p>⁵режим может быть рекомендован пациентам, не получавшим пертузумаб** нео-/адьювантно, а также получавшим пертузумаб нео-/адьювантно, если с момента завершения терапии трастузумабом до прогрессирования болезни прошло не менее 1 года;</p> <p>⁶для пациентов, получавших трастузумаб**;</p> <p>⁷в отсутствие признаков висцерального криза;</p> <p>⁸все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ароматазы ингибиторов и #фулвестранта** возможно женщинам в состоянии менопаузы.</p>

дов лечения на консилиуме с участием врача-хирурга и врача-радиотерапевта [94].

УОР С (УДД 5).

Комментарии: стандартных подходов к использованию этих методов лечения при рецидивном и метастатическом РМЖ нет.

- **Рекомендуется** с целью снижения токсичности и риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей при необходимости повторного облучения применение протонной терапии [241, 242].
УОР В (УДД 3).

3.5. Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов с РМЖ с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи».

3.6. Наблюдение в процессе лечения.

Оценка эффекта

Для оценки эффекта и осложнений (токсичности) лекарственной терапии необходимо осуществлять наблюдение в про-

цессе лечения и вносить необходимые коррективы (смена режима, редукция доз, отмена лечения, назначение симптоматической терапии и т.д.).

Для оценки эффекта и осложнений (токсичности) лекарственной терапии целесообразно проводить периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных (прежде всего клинического анализа крови и печеночных ферментов) и результатов инструментального обследования с соблюдением следующего регламента: при проведении ХТ осмотр, оценка симптомов и анализ лабораторных данных проводятся перед каждым курсом, а при проведении ГТ – каждые 1–3 мес; инструментальное обследование при ХТ выполняется каждые 2–4 курса, а при ГТ – каждые 2–3 мес. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации [37]. Выполнение ПЭТ-КТ и определение уровня опухолевых маркеров не является обязательным.

Результаты осмотра и обследования классифицируются следующим образом:

- объективный эффект: существенное уменьшение размеров и/или количества опухолевых очагов; является показанием для продолжения проводимой терапии в отсутствие серьезной токсичности;
- стабилизация болезни: отсутствие значимых изменений размеров и количества опухолевых очагов; при удовлетво-

рительном общем состоянии и хорошей переносимости лечение может быть продолжено;

- прогрессирование заболевания является показанием к смене лечения.

При подозрении на прогрессирование болезни по данным осмотра необходимо выполнить уточняющие обследования, в том числе с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии.

Признаками прогрессирования являются:

- появление и/или усугубление симптомов, обусловленных опухолевым ростом (например, боли или одышки);
- существенное увеличение размеров или появление новых опухолевых очагов, выявляемых при осмотре;
- ухудшение общего состояния (дифференцировать с токсичностью лечения); немотивированная потеря массы тела (дифференцировать с токсичностью лечения); повышение ЩФ, АЛТ, АСТ, билирубина (дифференцировать с токсичностью лечения); гиперкальциемия.

Появление новых и/или существенное увеличение имевшихся ранее очагов по данным объективных методов обследования; при оценке данных радиоизотопных методов обследования (сканирование костей, ПЭТ) следует иметь в виду, что репарация метастазов в костях, начавшаяся в результате эффективной противоопухолевой терапии (в сочетании с препаратами, которые влияют на структуру и минерализацию костей) и сопровождающаяся повышенным метаболизмом, может создавать формальную картину прогрессирования за счет появления на сканограммах новых очагов и увеличения накопления радиофармпрепарата в имевшихся очагах, особенно при первом оценочном исследовании [35–37].

3.7. Сопроводительная терапия у пациентов с РМЖ

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных» [Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).37. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-37.pdf>].

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» [Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).38. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-38.pdf>].

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении» [Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаева М.М. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).39. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-39.pdf>].

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией» [Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).40. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-40.pdf>].

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной ток-

сичности противоопухолевой лекарственной терапии» [Виценья М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).41. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-41.pdf>].

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию» [Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).42. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-42.pdf>].

Принципы нутритивной поддержки у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных» [Сытов А.В., Зузов С.А., Лейдерман И.Н., Хотеев А.Ж. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).43. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-43.pdf>].

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов» [Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).46. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-46.pdf>].

Принципы профилактики и лечения тромбозоболоческих осложнений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозоболоческих осложнений у онкологических больных» [Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).47. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-47.pdf>].

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов» [Буйденко Ю.В. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).48. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-48.pdf>].

Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» [Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).50. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-50.pdf>].

3.8. Диетотерапия

К настоящему моменту не получены сколько-нибудь надежные сведения о влиянии пищевого поведения на риск заболеть РМЖ, или на риск рецидива, или прогрессирования этого заболевания у лиц с уже установленным диагнозом. Имеются сведения о том, что диета, обогащенная фруктами и овощами, минимальное потребление сахара, а также снижение потребления алкоголя могут быть связаны со снижением риска развития РМЖ. В этой связи нецелесообразны какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний, купирования или профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого).

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- **Рекомендуется** всем пациентам использовать психосоциальные методы реабилитации в рамках трех категорий:
 - психообразовательные мероприятия [243, 244];
 - когнитивно-поведенческая психотерапия [245].
 УУР В (УДД 2).
 - Поддерживающая психотерапия [246].
 УУР С (УДД 4).
- **Рекомендуется** всем пациентам начинать раннее выполнение комплекса лечебной физической культуры (ЛФК) с целью увеличения объема движений, уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни после операции на молочной железе и аксиллярной зоне [247].
 УУР А (УДД 3).
- **Рекомендуется** с целью увеличения объема движений, уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни после операции на молочной железе и аксиллярной зоне применять низкоинтенсивное лазерное облучение на область операции, подмышечную область (при наличии возможности) [248].
 УУР С (УДД 2).
- **Рекомендуется** для профилактики лимфедемы верхней конечности проведение следующих мероприятий [249, 250]:
 - дренажный медицинский массаж верхней конечности в послеоперационном периоде; раннее начало выполнения комплекса ЛФК;
 - контроль массы тела, профилактика ожирения;
 - профилактика рожистого воспаления, уход за кожными покровами.
 УУР С (УДД 2).
- **Рекомендуется** при возникновении лимфедемы верхней конечности (см. Приложение Г1) с целью уменьшения ее проявлений использовать:
 - противоотечную терапию, включающую в себя мануальный лимфодренаж; ношение компрессионного трикотажа;
 - выполнение комплекса ЛФК;
 - уход за кожей [251];
 - перемежающуюся дозированную пневмокомпрессию верхней конечности в сочетании с полной противоотечной терапией [252].
 УУР С (УДД 2).
- **Рекомендуется** при возникновении лимфедемы верхней конечности проводить следующие мероприятия:
 - низкоинтенсивная лазеротерапия в сочетании с противоотечной терапией [253, 254];
 - электротерапия в сочетании с противоотечной терапией [255];
 - глубокая осцилляция (в сочетании с противоотечной терапией, медицинским массажем) [256].
 УУР С (УДД 2).
 - Низкочастотная магнитотерапия в сочетании с противоотечной терапией [257].
 УУР С (УДД 4).
- **Рекомендовано** обратить внимание пациента на необходимость снижения массы тела [258].
 УУР С (УДД 5).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендуется** у пациентов с РМЖ с целью профилактики развития рака контралатеральной молочной железы и рака яичников при выявлении с помощью полимеразной цепной реакции клинически значимых патогенных мутаций BRCA1 и BRCA2 обсуждение рисков развития вторых опухолей и возможности выполнения профилактических и скрининговых мероприятий:
 - тщательного динамического контроля;
 - хирургической профилактики (профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией и профилактическая тубовариэктомия) [53, 92, 173].
 УУР С (УДД 5).

Комментарии: решение вопроса о выполнении профилактической мастэктомии и тубовариэктомии должно осуществляться на консилиуме с участием врача – медицинского генетика, врача-хирурга/пластического хирурга, врача-онколога и медицинского психолога; проведение процедур хирургической профилактики наследственного РМЖ и яичников должно осуществляться в специализированном онкологическом учреждении, сотрудники которого имеют опыт проведения подобных вмешательств. При отказе пациентки от реконструкции после консультации медицинского психолога возможно проведение простой мастэктомии.
- **Рекомендуется** с целью максимально раннего выявления местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы и их радикального лечения осуществлять диспансерное наблюдение пациентов с соблюдением следующего регламента:
 - осмотр от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее – ежегодно [37, 53, 259];
 - ежегодное выполнение двухсторонней (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральной маммографии (врачами-радиологами) в сочетании с УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца (врачами ультразвуковой диагностики) [37, 53, 259].
 УУР С (УДД 5).
- **Не рекомендуется** при отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, рутинное лабораторное и/или инструментальное обследование (рентгенологическое, УЗИ, радиоизотопное, в том числе КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, а также определение опухолевых маркеров СА 15.3, СА 125, РЭА) [37, 53, 259].
 УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** ежегодно проводить осмотр врачом-гинекологом женщин с неудаленной маткой, получающих адъювантно тамоксифен**, с целью выявления рака эндометрия [37, 53, 259].
 УУР С (УДД 5).

Комментарии: любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, требуют своевременной диагностики. Рутинное выполнение УЗИ органов малого таза и биопсии эндометрия (диагностическое выскабливание) в отсутствие жалоб не рекомендуется.
- **Рекомендуется** обращать особое внимание на отдаленные нежелательные эффекты, в частности остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии либо при проведении овариальной супрессии. Этой категории пациенток рекомендуется ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция (1200–1500 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут), а также препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей (бисфосфонаты, деносумаб), по показаниям [37, 53, 260].
 УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** информировать пациентку о пользе здорового образа жизни, включающего рациональную диету, достижение и поддержание идеальной массы тела, ведение активного образа жизни [35–37, 261].
 УУР С (УДД 5).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

1) в соответствии с Положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «Онкология», обязательным для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями;

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований полости рта, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении и/или выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования полости рта или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования полости рта (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «Онкология», определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;

2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, дистанционная ЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после

предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

В данном разделе нет информации.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	Оценка выполнения
Выполнена билатеральная маммография и/или МРТ молочных желез (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнено УЗИ аксиллярных, надключичных и подключичных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнена рентгенография и/или КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнена биопсия опухоли, и/или измененных регионарных лимфоузлов, и/или метастатических очагов с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнены патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением ИГХ-методов определения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, индекса пролиферативной активности экспрессии Ki67, исследование белка к рецепторам HER2, или определена амплификация гена HER2/neu методом флуоресцентной (FISH) или хромосомной (CISH) гибридизации in situ (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнены УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, и/или КТ органов брюшной полости, и/или МРТ органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнено УЗИ органов малого таза (при установлении диагноза)	Да/нет
Установлена стадия заболевания в соответствии с действующими классификациями TNM и ВОЗ	Да/нет
Проведено оперативное вмешательство (при отсутствии противопоказаний)	Да/нет
Выполнены патологоанатомическое исследование удаленной опухоли, включая оценку состояния краев резекции при осуществлении органосохраняющего лечения и степени лекарственного патоморфоза в случае проведения неоадьювантной лекарственной терапии	Да/нет
Выполнены патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением ИГХ-методов определения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, индекса пролиферативной активности экспрессии Ki67, исследование белка к рецепторам HER2, или определена амплификация гена HER2 методом флуоресцентной (FISH) или хромосомной (CISH) гибридизации in situ (при хирургическом вмешательстве)	Да/нет
Выполнены ХТ, и/или ГТ, и/или таргетная терапия, и/или ЛТ при наличии морфологической верификации диагноза и показаний к ХТ, и/или ГТ, и/или таргетной терапии, и/или ЛТ	Да/нет
Выполнены адьювантная ХТ, и/или таргетная терапия, и/или ГТ (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
Выполнена адьювантная ЛТ после хирургического вмешательства и/или окончания курса ХТ (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
Проведена ГТ (при наличии РЭ и РП в опухоли и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
Проведена оценка гематологической и негематологической токсичности в процессе лекарственной терапии	Да/нет
Проведена оценка эффекта каждые 2–4 курсов ХТ или каждые 2–6 мес ГТ у пациентов с метастатическим РМЖ	Да/нет

Литература/References

1. Высокая И.В. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы. Руководство для врачей. М.: Специальное издательство медицинских книг (СИМК), 2014 [Vysotskaya IV. Endocrine-sensitive tumors of the reproductive system. A guide for doctors. Moscow: Special publishing house of medical books (SIMK), 2014 (in Russian)].
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 «НМИЦ» Минздрава России, 2018 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow: MNIIOI them. P.A. Herzen – branch of the FSBI "NMIC" of the Ministry of Health of Russia, 2018 (in Russian)].
3. Agarwal J, Blanco L. WHO classification. PathologyOutlines.com website. Пежум доцмына: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantwhoclassification.html>
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (IJC).
5. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, et al. Breast cancer version 3.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12 (4): 542–90.
6. Hassan LM, Mahmoud N, Miller AB, et al. Evaluation of effect of self-examination and physical examination on breast cancer. Breast 2015; 24 (4): 487–90. DOI: 10.1016/j.breast.2015.04.011
7. Liu X, Meng QH, Ye Y. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. NCBJ 2015; 36 (2): 243–8.
8. Elyasina F, Keramati MR, Ahmadi F. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer. Acta Med Iran 2017; 55 (4): 228–32.
9. Vermieri C, Mennitto A, Prisciandaro M, Prisciandaro M. The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer. Sci Rep 2018; 8 (1): 8703. DOI: 10.1038/s41598-018-27075-z
10. Lindkær-Jensen S, Larsen S, Habib-Lindkær-Jensen N, et al. Positive effects on hematological and biochemical imbalances in patients with metastatic breast cancer stage IV, of BP-C1, a new anticancer substance. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 1481–90. DOI: 10.2147/DDDT.S80451
11. Tas F, Kilic L, Duranyildiz D. Coagulation tests show significant differences in patients with breast cancer. Tumour Biol 2014; 35 (6): 5985–92. DOI: 10.1007/s13277-014-1793-4
12. Pedersen LM, Sørensen PG. Increased urinary albumin excretion rate in breast cancer patients. Acta Oncol Stockh Swed 2000; 39 (2): 145–9.
13. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Arch Pathol Lab Med 2010; 134 (7): e48-72. DOI: 10.1043/1543-2165-134.7.e48
14. Wolff AC, Hale Hammond ME, Allison KH, et al. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. J Oncol Pract 2018; 14 (7): 437–41.
15. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379 (22): 2108–21.
16. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
17. Regan MM. Predicting Benefit of Endocrine Therapy for Early Breast Cancer. Breast. 2015; 24 (0 2): S129–S131.
18. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2014; 32 (35): 3948–58.
19. Bernhard J, et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: Adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). J Clin Oncol 2014; 32: 557–557.
20. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. Ann Oncol 2011; 22 (10): 2201–7.

21. Zhang X-H, Xiao C. Diagnostic Value of Nineteen Different Imaging Methods for Patients with Breast Cancer: a Network Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46 (5): 2041–55.
22. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001; 164 (10): 1439–44.
23. Crump M, Goss PE, Prince M, et al. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14 (1): 66–9.
24. Rayter Z, Gazet JC, Shepherd J, et al. Gynaecological cytology and pelvic ultrasonography in patients with breast cancer taking tamoxifen compared with controls. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20 (2): 134–40.
25. Kosmin M, Makris A, Joshi PV, et al. The addition of whole-body magnetic resonance imaging to body computerised tomography alters treatment decisions in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2017; 77: 109–16.
26. Wang M, He X, Chang Y, et al. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2017; 31: 157–66.
27. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S, et al. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153 (3): 477–91.
28. Wulfigg P, Borchard J, Bürger H, et al. Prognostic value of HER2-positive circulating tumor cells in breast cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66 (8 Suppl.): 458–9.
29. Noordhoek I, de Groot AF, Cohen D, et al. Higher ER load is not associated with better outcome in stage 1–3 breast cancer: a descriptive overview of quantitative HR analysis in operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 176 (1): 27–36.
30. Barco I, Chabrea C, García-Fernández A, et al. Role of axillary ultrasound, magnetic resonance imaging, and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the preoperative triage of breast cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2017; 19 (6): 704–10.
31. Yu Y-H, Mo Q-G, Zhu X, et al. Axillary fine needle aspiration cytology is a sensitive and highly specific technique for the detection of axillary lymph node metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Cytopathology* 2016; 27 (1): 59–69.
32. Wang X-W, Xiong Y-H, Zen X-Q, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography guided fine-needle aspiration cytologic in staging of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13 (11): 5517–23.
33. Liikanen J, Leidenius M, Joensuu H, et al. Breast cancer prognosis and isolated tumor cell findings in axillary lymph nodes after core needle biopsy and fine needle aspiration cytology: Biopsy method and breast cancer outcome. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (1): 64–70.
34. Scully OJ, Bay B-H, Yip G, et al. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics* 2012; 9 (5): 311–20.
35. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016; 14 (3): 324–54.
36. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2018; 8: 113–44 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA. Practical recommendations for drug treatment of invasive breast cancer. *Zlokačestvennyye opukholi*. 2018; 8: 113–44 (in Russian)].
37. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1533–46.
38. Du Rusquec Pauline, Blonz C, Frenel JS, Campone M. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in estrogen-receptor positive HER2 negative advanced breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2020; 12: 175.
39. Fares J, Deepak R, Rashidi A, et al. Diagnostic Clinical Trials in Breast Cancer Brain Metastases: Barriers and Innovations. *Clin Breast Cancer* 2019; 19 (6): 383–91.
40. Arab C, Vanderlei LCM, da Silva PL, et al. Cardiac autonomic modulation impairments in advanced breast cancer patients. *Clin Res Cardiol* 2018; 107 (10): 924–36.
41. García-Manero M, Rojo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35 (2): 215–8.
42. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi160–170.
43. Stensheim H, Cvanarova M, Møller B, et al. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011; 129 (5): 1225–36.
44. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist* 2017; 22 (3): 324–34.
45. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002; 194 (1): 54–64.
46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Older Adult Oncology. National Comprehensive Cancer Network. 2019. Available at: <https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletinidetail.aspx?ebulletinid=1578>. Accessed: 18.12.2019.
47. Ferreira Poloni P, Vespoli HL, Almeida-Filho BS, et al. Low bone mineral density is associated with breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *Climacteric*. 2017; 20 (5): 491–7.
48. Budach W, Matuschek C, Bölke E, et al. DEGR0 practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgengesellschaft AI* 2015; 191 (8): 623–33.
49. Wang G-L, Tsikouras P, Zuo HQ, et al. Radioactive seed localization and wire guided localization in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J BUON* 2019; 24 (1): 48–60.
50. Serban M, Lambert C, Ruo R, et al. Computed tomography-based virtual simulation versus ultrasound-based clinical setup in electron breast boost radiotherapy: Methodology for CT-based electron virtual simulation. *Phys Med* 2019; 67: 100–6.
51. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3): 120–45.
52. ICRU Report 50, Report 62. *Journal of the ICRU Issued: 1 November 1999; ICRU Report 83. J ICRU* 2010; 10 (1).
53. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network. J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (4): 452–78.
54. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Early Breast Cancer*. ESMO 2019; 30 (8): 1194–220.
55. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27 (10): 1615–20.
56. Rizki H, Nkonde C, Ching RC, et al. Plastic surgical management of the contralateral breast in post-mastectomy breast reconstruction. *Int J Surg* 2013; 11 (9): 767–72.
57. Kirby AN, Jena R, Harris EJ, et al. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: what is the optimal number of implanted markers? *Radiation Oncol* 2013; 106 (2): 231–5.
58. Naoua J, Mazouni C, Ghanimeh J, et al. Factors influencing the decision to offer immediate breast reconstruction after mastectomy for ductal carcinoma in situ (DCIS): The Institut Gustave Roussy Breast Cancer Study Group experience. *Breast* 2013; 22 (5): 673–5.
59. Thiessen FEF, Tjalma WA A, Tondt T. Breast reconstruction after breast conservation therapy for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230: 233–8.
60. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7703–20.
61. Iida S, Shunsuke H, Koji Y, et al. Evaluation of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative breast cancer. *J Nippon Med* 2011; 78 (2): 96–100.
62. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *Int J Surg* 2016; 34: 73–80.
63. Clements K, Dodwell D, Lawrence G, et al. Radiotherapy after mastectomy for screen-detected ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (10): 1406–10.
64. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group; Bijker N et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21): 3381–7.
65. Shurell E, Okcse C, Patil S, et al. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2018; 124 (1): 46–54.
66. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD007847.
67. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019; 37 (19): 1629–37.
68. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387 (10021): 849–56.
69. Glechner A, Wöckel A, Gartlehner G, et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49 (4): 812–25.
70. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet* 2012; 13 (4): 412–19.
71. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. SSO-ASTRO Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88 (3): 553–64.
72. Povoski S, Jimenez RE, Wang WP, Xu RX. Standardized and reproducible methodology for the comprehensive and systematic assessment of surgical resection margins during breast-conserving surgery for invasive breast cancer. *BMC Cancer* 2009; 9 (1): 254.
73. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318 (10): 918–26.
74. Libson S, Perez E, Takito C, Avisar E. Post Mastectomy Radiation for Stage II Breast Cancer Patients with T1/T2 Lesions. *Eur J Breast Health* 2019; 15 (2): 71–5.
75. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant RT compared with breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2852–8.
76. Jagi R, Raad RA, Goldberg S. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1035–9.
77. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1233–41.
78. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), et al. Effect of individual patient data after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378 (9804): 1707–16.
79. Collaborative G, Darby S, McGale P. Early Breast Cancer Trialists. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378 (1707): 1716–1716.
80. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 47–56.
81. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (30): 4939–47. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.5764
82. Haviland JS, Owen JL, Dewar J. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy hypofractionation for treatment (START) of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–94.
83. Li YF, Chang L, Li WH, et al. Radiotherapy Concurrent Versus Sequential With Endocrine Therapy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast* 2016; 27: 93–8.
84. Mignot F, Ajgal Z, Xu H, et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. *Radiation Oncol* 2017; 124 (2): 190–9.
85. Buszek SM, Lin HY, Bedrosian I, et al. Lumpectomy Plus Hormone or Radiation Therapy Alone for Women Aged 70 Years or Older With Hormone Receptor-Positive Early Stage Breast Cancer in the Modern Era: An Analysis of the National Cancer Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105 (4): 795–802.
86. Budach W, Bölke E, Kammers K, et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 2015; 10: 258.
87. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1227–32.
88. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1233–41.
89. Li YF, Chang L, Li WH, et al. Radiotherapy Concurrent Versus Sequential With Endocrine Therapy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast* 2016; 27: 93–8.
90. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiation Oncol* 2009; 91 (1): 23–32.
91. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 2008; 358 (16): 1663–71.
92. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24 (9): 2206–23.
93. Tashima R, et al. P260 Evaluation of PgR expression as a prognostic factor in luminal HER2- negative breast cancer. *Breast* 2015; 24: S116.

94. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Dose-dense (DD) AC followed by paclitaxel is associated with moderate, frequent anemia compared to sequential (S) and/or less DD Treatment: Update by CALGB on Breast Cancer Intergroup Trial C9741 with ECOG, SWOG, & NCTG. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16_Suppl.): 620–620.
95. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28 (8): 1700–12.
96. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019; 30 (10): 1541–57.
97. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998; 9 (5): 489–93.
98. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27 (8): 1177–83.
99. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8 (9): 1483–96.
100. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (22): 2302–13.
101. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (36): 5664–71.
102. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (11): 805–14.
103. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1673–84.
104. Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (11): 1121–8.
105. Tolanev SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (2): 134–41.
106. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (1): 25–32.
107. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GECAM2/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol* 2020; 38 (3): 203–13.
108. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9 (#352): 128–63 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2019; 9 (#352): 128–63 (in Russian)].
109. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (34): 5381–7.
110. Van Rossum AGJ, Kok M, van Werkhoven E, et al. Adjuvant dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide for high-risk breast cancer: First results of the randomised MATADOR trial (BOOG 2004-04). *Eur J Cancer* 2018; 102: 40–8.
111. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. *Cancer* 2017; 123 (5): 759–68.
112. Ferreira Filho AF, Di Leo A, Paesmans M, et al. The feasibility of classical cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) for pre- and post-menopausal node-positive breast cancer patients in a Belgian multicentric trial: a study of consistency in relative dose intensity (RDI) and cumulative doses across institutions. *Ann Oncol* 2002; 13 (3): 416–21.
113. Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (7): 617–28.
114. Jones RL, Walsh G, Ashley S, et al. A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. *Br J Cancer* 2009; 100 (2): 305–10. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604862
115. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer* 2015; 23 (4): 1137–43.
116. Gilbar P, McPherson I, Sorour N, et al. High incidence of febrile neutropenia following adjuvant breast chemotherapy with docetaxel, carboplatin and trastuzumab. *Breast Cancer Management* 2014; 3 (4): 327–33.
117. Итоговый отчет о результатах клинического исследования «Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности однократного применения препарата BCD-017 по сравнению с ежедневным введением филграстима с целью профилактики нейтропении у больных раком молочной железы, получающих миелосупрессивную химиотерапию, с двойным маскированием». 31.10.2014 [Itogoviy otchet o rezul'tatah klinicheskogo issledovaniia "Mezhdunarodnoe mnogotsentrovoye dvoynoye slepoye randomizirovannoye issledovaniye effektivnosti i bezopasnosti odnokratnogo primeneniya preparata BCD-017 po sravneniiu s ezhdnevnyim vvedeniem filgrastima s tsel'yu profilaktiki neitropenii u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy, poluchaiushchikh mielosuppressivnyuyu khimioterapiyu, s dvoynym maskirovaniem". 31.10.2014 (in Russian)].
118. Zidan J, Hussein O, Abzah A, et al. Oral premedication for the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Med Oncol* 2008; 25 (3): 274–8.
119. Dang C, Formier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1216–22.
120. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2 Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (2): 122–31.
121. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365 (14): 1273–83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
122. Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res* 2016; 76 (Suppl.344): 55-04-55-04.
123. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29 (25): 3366.
124. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Safer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer* 2017; 82: 237–46.
125. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivat X, et al. Subcutaneous vs intravenous trastuzumab for patients with ERBB2-positive early breast cancer: final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2019; 5 (5): e190339–e190339.
126. Ribí K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (14): 1601–10.
127. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Endocrinological and clinical evaluation of two depot formulations of leuprolide acetate in pre- and perimenopausal breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43 (6): 461–6.
128. Cluze C, Rey D, Huiart L, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol* 2012; 23: 882–90.
129. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant tamoxifen: longer against shorter (ATLAS) collaborative group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381 (9869): 805–16.
130. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2221–31.
131. Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. aTom Collaborative Group. aTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (18_Suppl): 5–5.
132. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer treatment reviews* 2010; 36 (3): 249–61.
133. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Br J Cancer* 2006; 94 (4): 460–4.
134. Mamounas EP, Lembersky B, Jeong JH, et al. NSABP B-42: a clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006; 7 (5): 416–21.
135. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1845–53.
136. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016; 375: 209–19.
137. Karakatsanis A, Touloumis MK, Wänberg F, et al. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast resection in operable breast cancer. *Br J Surg* 2018; 105 (5): 469–81.
138. Criscitello C, Golshan M, Barry WT, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018; 97: 1–6.
139. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Ann Oncol* 2014; 25 (6): 1079–85.
140. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15 (7): 2483–93.
141. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 93–100.
142. Cameron DA, Anderson ED, Levack P, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer – 10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997; 76 (8): 1099–105.
143. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1275–81.
144. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384 (9938): 164–72.
145. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108 (8): 1587–92.
146. Dowsett M, Smith IE, Ebbes SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term pre-surgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (2): 167–70.
147. Dowsett M. PG 8.02 Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast* 2015; 24: S14.
148. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABC collaboration. *Ann Oncol* 2015; 26 (7): 1280–91.
149. Glück S, de Snoo F, Peeters J, et al. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139 (3): 759–67.
150. Suleman K, Almalik O, Haque E, et al. Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients Affect the Outcome? *Oncology* 2020; 98 (3): 168–73.
151. Omarini C, Gualtoli G, Noventa S, et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43 (4): 613–8.
152. Vriens BEP, Vriens IJH, Aarts MJB, et al. Improved survival for sequentially as opposed to concurrently delivered neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165 (3): 593–600.
153. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDDU study of the German breast group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676–85.
154. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once per Week Paclitaxel Followed by Dose Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014; 33 (1): 13–21.
155. Spring L, Niemierto A, Comander AH, et al. Tolerability and effectiveness of pertuzumab containing neoadjuvant (NA) regimens vs. AC TH for HER2 positive (+) localized breast cancer (BC) [ASCO abstr. 586]. *J Clin Oncol* 2016; p. 34.
156. Sugitani I, Ueda S, Sakurai T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin administered every 3 weeks for Japanese women with HER2-positive primary breast cancer: efficacy and safety. *Int J Clin Oncol* 2017; 22 (5): 880–6.
157. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHENIA). *Ann Oncol* 2013; 24 (9): 2278–84.

158. Hussain N, Said ASA, Khan Z. Safety Assessment of Neoadjuvant Pertuzumab Combined with Trastuzumab in Nonmetastatic HER2-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Elderly Women of South Asia. *Int J Breast Cancer* 2018; 2018: 6106041.
159. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomized trials. *Lancet Lond Engl* 2019; 393 (10179): 1440–52.
160. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (13): 1317–25.
161. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35 (18): 2062–81.
162. Shen J, Valero V, Buchholz TA, et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (9): 854–60.
163. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106 (10): 2095–103.
164. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2018.
165. Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, et al. Efficacy of Anti-HER2 Agents in Combination With Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy for Early and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2018; 8: 156.
166. Loughney L, West MA, Kemp GJ, et al. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (1): 28–38.
167. Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2004; 6 (1): 53.
168. Sun Y, Liao M, He L, Zhu C. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (43): e8367.
169. Liu J, Mao K, Jiang S, et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II–III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCCB. *Oncotarget* 2016; 7 (17): 24848–59.
170. Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, et al. T3–T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983; 1 (2): 191–202.
171. Trovo M, Furlan C, Polesel J, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 2018; 126 (1): 77–80.
172. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22 (6): 614–23; discussion 623, 627–9.
173. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31 (12): 1623–49.
174. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *Jama* 2017; 317 (1): 48–58.
175. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1998; 16: 2038–44.
176. Body JJ, Diel IJ, Lichinizer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133–7.
177. Von Moos R, Body JJ, Rider A, et al. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries. *J Bone Oncol* 2018; 11: 1–9.
178. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–9.
179. Kuss JT, Muss HB, Hoen H, Case LD. Tamoxifen as initial endocrine therapy for metastatic breast cancer: long term follow-up of two Piedmont Oncology Association (POA) trials. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 42 (3): 265–74.
180. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34 (25): 3069–103.
181. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 343–53.
182. Tomas E, Kauppila A, Blanco G, et al. Comparison between the effects of tamoxifen and toremifene on the uterus in postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1995; 59 (2): 261–6.
183. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (30): 4594–600.
184. Thurlimann B, Hess D, Koberle D, et al. Anastrozole ("Arimidex") versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95 – A sub-study of the TARGET (Tamoxifen or "Arimidex" Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 247–54.
185. Iwata H, Im SA, Masuda N, et al. PALOMA-3: Phase III trial of fulvestrant with or without palbociclib in premenopausal and postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy – Safety and efficacy in Asian patients. *J Global Oncol* 2017; 3 (4): 289–303.
186. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2018; 379 (20): 1926–36.
187. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2020; 382 (6): 514–24.
188. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2– advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35 (25): 2875–84.
189. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2– advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (856).
190. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174 (3): 719–29.
191. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2–negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (7): 1541–7.
192. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5 (1): 1–8.
193. Lønning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000; 18 (11): 2234–44.
194. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Advanc Ther* 2013; 30 (10): 870–84.
195. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2– metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (17): 5218–24.
196. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2341–54.
197. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14 (4): 1146–55.
198. Horiguchi J, Oyama T, Koibuchi Y, et al. Neoadjuvant Weekly Paclitaxel with and without Trastuzumab in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Anticancer Res* 2009; 29 (2): 517–24.
199. Seidman AD, Fornier MN, Esteve FJ, et al. Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10): 2587–95.
200. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (24): 5542–51.
201. Dieras Y, Chevallier B, Kerbrat P, et al. A multicentre phase II study of docetaxel 75 mg m⁻² as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Br J Cancer* 1996; 74 (4): 650–6.
202. Ruiz M, Salvador J, Bayo J, et al. Phase-II study of weekly schedule of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin followed by a week off every 28 days for HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62 (6): 1085–90.
203. Gradishar WJ, Julandini S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31): 7794–803.
204. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (26): 2666–76.
205. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (20): 3239–47.
206. Hurvitz SA, Allen HJ, Moroose RL, et al. A Phase II Trial of Docetaxel With Bevacizumab as First-line Therapy for HER2–Negative Metastatic Breast Cancer (TORI B01). *Clin Breast Cancer* 2010; 10 (4): 307–12.
207. Park JH, Im SA, Byun JM, et al. Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil as Palliative Treatment for Heavily Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Breast Cancer* 2017; 20 (4): 347–55.
208. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2155–61.
209. Seo HY, Lee HJ, Woo OH, et al. Phase II study of vinorelbine monotherapy in anthracycline and taxane pre-treated metastatic breast cancer. *Invest New Drugs* 2011; 29: 360–5.
210. Freyer G, Delozier T, Lichinizer M, et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 35–40.
211. Yardley DA, Burris HA, Hanson S, et al. Weekly gemcitabine and trastuzumab in the treatment of patients with HER2–overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009; 9 (3): 178–83.
212. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kammerdupaphon P, et al. Gemcitabine plus cisplatin (GC): a salvage regimen for advanced breast cancer patients who have failed anthracycline and/or taxane therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33 (6): 761–6.
213. Yardley DA, Brufsky A, Coleman RE, et al. Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnACTY study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16 (1): 575.
214. Sharma P, Kimler BF, Ward C, et al. Prognosis of triple negative breast cancer patients who attain pathological complete response with neoadjuvant carboplatin/docetaxel and do not receive adjuvant anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15_Suppl): 1015–1015.
215. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2–mutated and triple-negative breast cancer BRCAncs subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; 24 (5): 628–37.
216. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol* 2002; 13 (1): 73–80.
217. Perez EA, Lerro G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 3407–14.
218. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010; 28 (20): 3256.
219. Pivot X, Im SA, Guo M, Marmé F. Subgroup analysis of patients with HER2–negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer* 2018; 25 (3): 370–4.
220. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2–negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (4): 558–66.
221. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New Engl J Med* 2018; 379 (8): 753–63.
222. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (19): 4265–74.
223. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 264–71.
224. Farhat F, Kattan JG, Ghosn M. Oral vinorelbine in combination with trastuzumab as a first-line therapy of metastatic or locally advanced HER2–positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77 (5): 1069–77.
225. Bartsch R, Wenzel C, Altörjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3853–8.
226. Yardley DA, Burris HA, Simons L, et al. A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8 (5): 425–31.
227. Orlando L, Cardillo A, Ghisini R, et al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER2–positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6 (1): 1–8.
228. Tolaney SM, Najita J, Sperinde J, et al. A phase II study of ixabepilone and trastuzumab for metastatic HER2–positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (7): 1841–7.
229. Wilks S, Puhalla S, O'Shaughnessy J, et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesilate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2–positive breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2014; 14 (6): 405–12.

230. Yuan P, Ai P, Liu Y, et al. Efficacy of oral epirubicin in pretreated metastatic breast cancer: a multicenter phase 2 study. *Medicine* 2015; 94: 17.
231. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (8): 724–34.
232. Miles D, Puglisi F, Schneeweiss A, et al. 1816 Preliminary safety results from PERUSE, a study of 1436 patients (pts) treated with first-line pertuzumab (P) combined with trastuzumab (H) and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer (LR/mBC). *Eur J Cancer*. 2015; 51: S271.
233. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2012; 367 (19): 1783–91.
234. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2006; 355 (26): 2733–43.
235. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in woman with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (7): 1124–30.
236. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAndEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (33): 5529–37.
237. Schwartzberg LS, Franco SK, Florance A, et al. Lapatinib plus Letrozole as First-Line Therapy for HER-2+ Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Oncologist* 2010; 15 (2): 122–9.
238. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2017; 36 (8): 741–8.
239. Gradishar WJ, Hegg R, Im S-A, et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15_Suppl.): 1004–1004.
240. Miles D, Im YH, Fung A, et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (11): 2761–7.
241. Mast ME, Vredevel EJ, Creode HM, et al. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148 (1): 33–9.
242. Stick LB, Yu J, Maraldo MV, et al. Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97 (4): 754–61.
243. Meneses KD, McVees P, Loerzel VW, et al. Transition from treatment to survivorship: effects of a psychoeducational intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34 (5): 1007–16.
244. Yates P, Aranda S, Hargraves M, et al. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 6027–36.
245. Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. *J Behav Med* 2006; 29 (1): 17–27.
246. Golant M, Altman T, Martin C. Managing cancer side effects to improve quality of life: a cancer psychoeducation program. *Cancer Nurs* 2003; 26 (1): 37–44; quiz 45–6.
247. Chung C, Lee S, Hwang S, Park E. Systematic review of exercise effects on health outcomes in women with breast cancer. *Asian Nurs Res* 2013; 7 (3): 149–59.
248. Ebid AA, El-Sodany AM. Long-term effect of pulsed high-intensity laser therapy in the treatment of post-mastectomy pain syndrome: a double blind, placebo-control, randomized study. *Lasers Med Sci* 2015; 30 (6): 1747–55.
249. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013; 46 (1): 1–11.
250. Yuste Sánchez MJ, Lacomba MT, Sánchez BS, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010; 340.
251. Finnane A, Janda M, Hayes SC. Review of the evidence of lymphedema treatment effect. *Am J Phys Med Rehabil* 2015; 94 (6): 483–98.
252. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 2002; 95 (11): 2260–7.
253. Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2003; 98 (6): 1114–22.
254. Ahmed Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo controlled randomized study. *J Surg Res* 2011; 165 (1): 82–90.
255. Piller NB, Douglass J, Heidenreich B, et al. Placebo controlled trial of mild electrical stimulation. *J Lymphoedema* 2010; 5 (1): 15–2.
256. Jahr S, Schoppe B, Reissauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med* 2008; 40 (8): 645–50.
257. Грушина Т.И. Реабилитация пациенток после радикального лечения первичного рака молочной железы с помощью методов физической терапии. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2011; 2: 11–7 [Grushina TI. Reabilitatsiya patsientok posle radikal'nogo lecheniya pervichnogo raka molochnoi zhelezy s pomoshch'yu metodov fizicheskoi terapii. Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitatsiya. 2011; 2: 11–7 (in Russian)].
258. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 2007; 109 (10): 1949–56.
259. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3): 1080–2.
260. Lombart A, Frassoldati A, Pajia O, et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012; 12 (1): 40–8.
261. Goodwin PJ. PG 6.03 Obesity and insulin resistance: clinical relevance and research priorities. *Breast* 2015; 24: S11–S12.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, зам. дир. ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова»

Андреева Юлия Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Завалишина Лариса Эдуардовна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Закирходжаев Азиз Дильшодович – д-р мед. наук, рук. отд-ния онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Королева Ирина Альбертовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины последипломного образования ЧУОО ВО «Медицинский университет "Реавиз"», врач-онколог

Назаренко Алексей Витальевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. общей онкологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова»

Палтуев Руслан Маликович – ст. науч. сотр. отд-ния опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ген. дир. Общероссийской общественной организации «Российское общество онкоммаммологов»

Пароконная Анастасия Анатольевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиохимики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Петровский Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зам. дир. по развитию онкологической помощи в регионах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Портной Сергей Михайлович – д-р мед. наук, онколог-маммолог, ООО «Фрау Клиник»

Семиглазов Владимир Федорович – акад. РАЕН, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. хирургическим отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Степанова Александра Михайловна – канд. мед. наук, гл. реабилитолог центра диагностики и реабилитации «Восстановление»

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Франк Георгий Авраамович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Фролова Мона Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Шатова Юлияна Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. опухолей мягких тканей и костей ФГБУ РНИОИ

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-онкологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-радиотерапевты;
- врачи-генетики;
- студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме РМЖ в Российской Федерации и за рубежом, обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций, – консенсус экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Полученные комментарии со стороны онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации

изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка

Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем один раз в 3 года и не чаще чем 1 раз в 6 мес с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих РМЖ, но не чаще чем раз в 6 мес. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности.

Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств) Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)	
УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) Scale for assessing the strength of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (prevention, treatment and rehabilitation interventions)	
УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных контролируемых исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions)	
УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам согласованы]
В	Условная рекомендация [не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и/или их выводы по интересующим исходам не согласованы]
С	Слабая рекомендация [отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)]

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Онкология"».
2. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 №782н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы ПШВ, С стадии (хирургическое лечение)».
4. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 №612н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первично-генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии – первично; I–IV стадии – прогрессирование (си-

стемное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)».

5. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 №2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
6. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 №54588).

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Рис. 1. Блок-схема диагностики и лечения пациента с РМЖ.
Fig. 1. Block diagram of diagnostics and treatment of breast cancer patient.

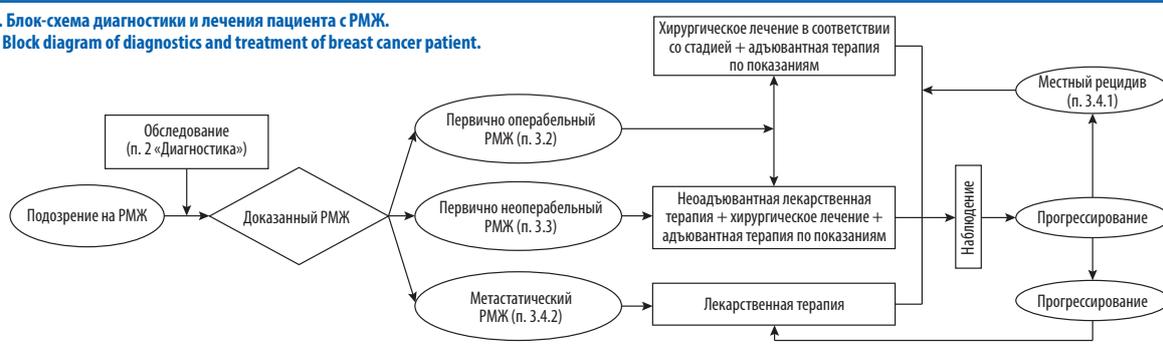


Рис. 2. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от клинической группы РМЖ.
Fig. 2. Recommended algorithm of therapeutic and diagnostic measures depending on the clinical group of breast cancer.



¹Неоадъювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неоадъювантную ХТ рекомендуется проводить с использованием стандартных режимов (см. табл. 4, 5) и обязательным наблюдением рекомендуемой дозой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами). При отсутствии необходимых материальных ресурсов, гарантирующих проведение рекомендуемой неоадъювантной лекарственной терапии (антрациклины и родственные соединения, таксаны, трастузумаб[®], пертузумаб[®], Т-КСФ[®]), при первично операбельном РМЖ рекомендуется на первом этапе выполнить хирургическое лечение;

²адъювантная ХТ не рекомендуется пациентам, получившим неоадъювантную ХТ в полном объеме. В тех случаях, когда неоадъювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Пациентам с РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCV II–III, или, при невозможности оценки по RCV, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), может быть назначена адъювантная ХТ *капецитабином** (2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес) [107];

³пациентам с HER2-положительным РМЖ, получившим неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом[®] (± пертузумабом[®]), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCV II–III, или, при невозможности оценки по RCV, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адъювантной терапии может быть назначен трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [113].

Рис. 3. Рекомендуемая последовательность различных методов адьювантной терапии.
Fig. 3. Recommended sequence of different methods of adjuvant therapy.

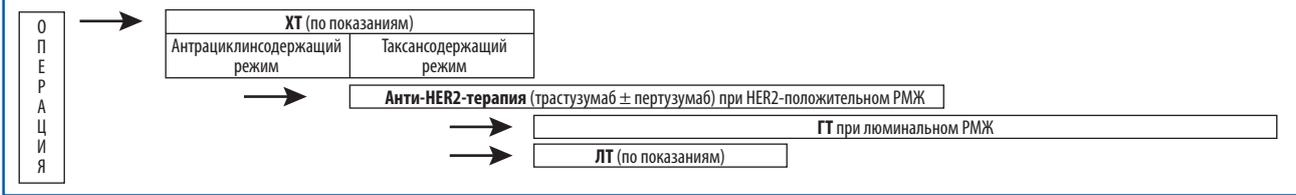
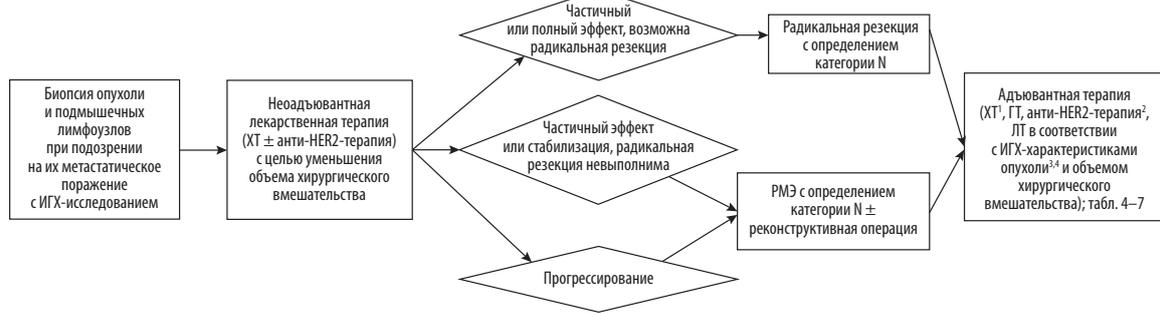


Рис. 4. Рекомендуемая тактика лечения первично операбельного РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) в случае неоадьювантной лекарственной терапии.
Fig. 4. Recommended tactics for the treatment of primary operable breast cancer (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) in the case of neoadjuvant drug therapy.



¹Адьювантная ХТ не рекомендуется пациентам, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Пациентам с РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), может быть назначена адьювантная ХТ #капецитабином** (2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес) [107];
²пациентам с HER2-положительным РМЖ, получившим неоадьювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом** (± пертузумаб**), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адьювантной терапии может быть назначен трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [113];
³патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа;
⁴желательно ИГХ-исследование резидуальной опухоли с коррекцией адьювантной терапии при необходимости.

Рис. 5. Рекомендуемая последовательность использования различных видов лечения в случае неоадьювантной терапии.
Fig. 5. Recommended sequence of use of different types of treatment in the case of neoadjuvant therapy.

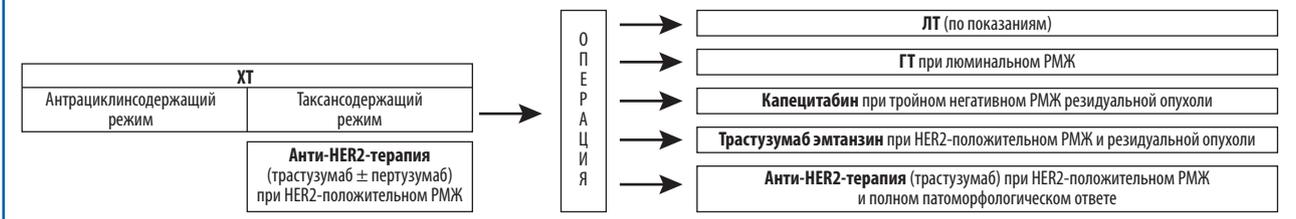


Рис. 6. Рекомендуемая тактика лечения местно-распространенного первично неоперабельного РМЖ (TON2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4N0-2M0, T1-4N3M0).
Fig. 6. Recommended tactics for the treatment of locally advanced primary inoperable breast cancer (TON2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4N0-2M0, T1-4N3M0).



¹Неоадьювантная ГТ может быть рекомендована пациентам в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ;
²адьювантная ХТ не рекомендуется пациентам, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Пациентам с РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), может быть назначена адьювантная ХТ #капецитабином** (2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес) [107];
³пациентам с HER2-положительным РМЖ, получившим неоадьювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом** (± пертузумаб**), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адьювантной терапии может быть назначен трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [113];
⁴патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа;
⁵желательно ИГХ-исследование резидуальной опухоли с коррекцией адьювантной терапии при необходимости;
⁶оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и ЛТ не достигнуто операбельное состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни.

Рис. 7. Алгоритм выбора терапии люминального РМЖ у пациентов в менопаузе и женщин репродуктивного возраста, получающих овариальную супрессию, в зависимости от предшествующего лечения и его эффективности.
Fig. 7. Algorithm for choosing therapy for luminal breast cancer in menopausal patients and women of reproductive age receiving ovarian suppression, depending on the previous treatment and its effectiveness.

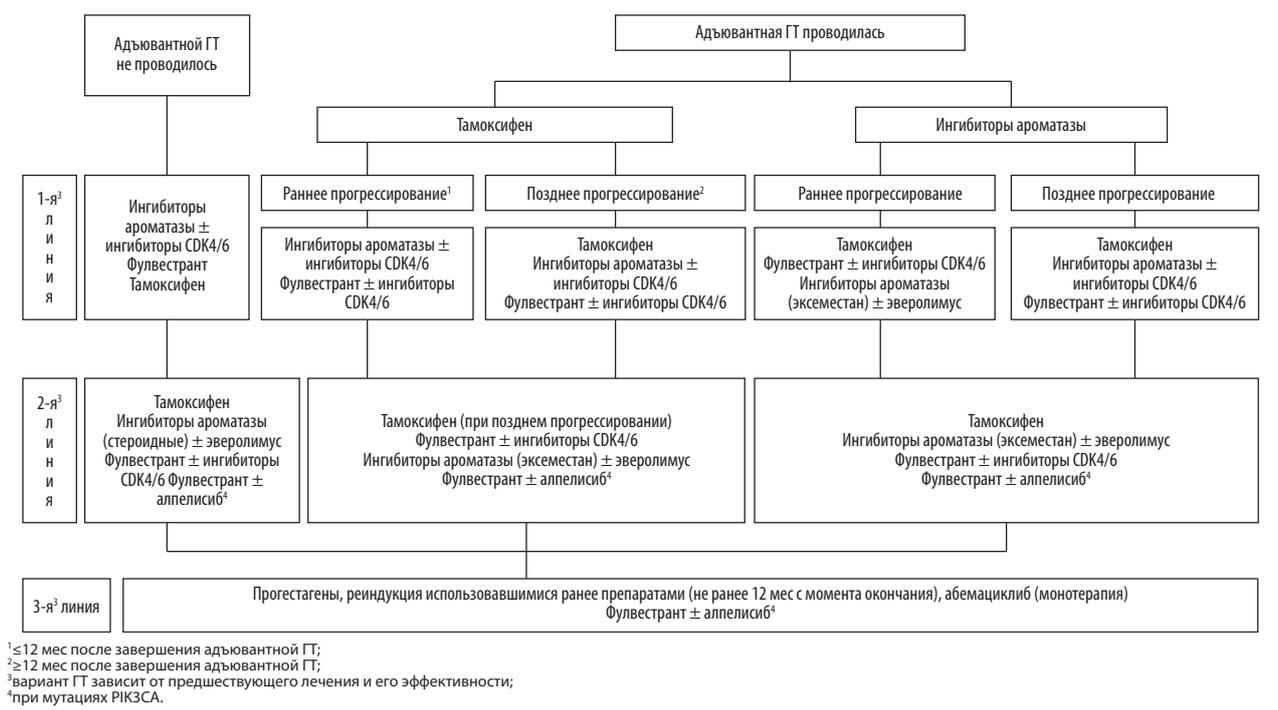
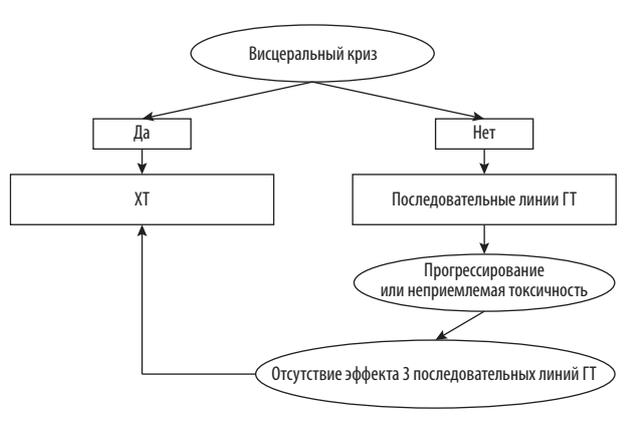


Рис. 8. Рекомендуемый алгоритм лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом РМЖ.
Fig. 8. Recommended algorithm of drug therapy for metastatic hormone-dependent breast cancer.



Приложение В. Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях ХТ: связаться с врачом-онкологом; при отсутствии возможности связаться с врачом-онкологом обратиться к врачу общей практики:

- при повышении температуры тела ≥38°C:
 - обратиться к врачу-онкологу/врачу общей практики;
 - осуществлять контроль температуры каждые 3 ч;
- при стоматите:
 - диета: механически, химически и термически щадящая пища;
 - обратиться к врачу-онкологу;
- при диарее:
 - диета: исключить жирное, жареное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку; можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар;
 - обильное питье,
 - обратиться к врачу-онкологу/врачу общей практики;
- при тошноте: обратиться к врачу-онкологу/врачу общей практики.

Приложение Г1–ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки степени и стадии лимфедемы

В зависимости от этапов развития осложнения в России предложено выделять следующие стадии вторичной лимфедемы: переходящий (I стадия), мягкий (II стадия), плотный (III стадия) и деформирующий (IV стадия) отек [179, 180].

Международным сообществом лимфологов (International Society of Lymphology – ISL) [144] выделено 4 степени тяжести и 3 стадии течения лимфедемы.

Степени лимфедемы

1-я степень: разница в окружности или объеме между здоровой и пораженной конечностью 5–10%. Отмечается изменение обычного контура и архитектоники конечности (в сравне-

нии со здоровой конечностью). Отек характеризуется формированием ямки при нажатии. Отек уменьшается при подъеме конечности или ношении компрессионного трикотажа. Рука незначительно уплотненная и упругая.

2-я степень: разница между здоровой и пораженной конечностью составляет 10–30%. Значительное заметное изменение формы, исчезновение кожной складки. Отек более плотный и упругий, кожа натянута.

3-я степень: разница между здоровой и пораженной конечностью более 30%; рука деформирована, функция ее нарушена. Может иметь место лимфорейя через дефекты кожных покровов. Отек плотный, упругий. Кожа натянута, блестит.

4-я степень: рука «афункциональная». Возможно формирование лимфосаркомы.

Стадии лимфедемы

Стадия 0 (субклиническая, латентная стадия): характеризуется отсутствием видимого отека, ямки в коже при нажатии, ощущением тяжести или местного отека (могут присутствовать в течение нескольких месяцев или лет до появления видимого отека).

Стадия I (легкой степени течения): видимый отек. Может формироваться ямка, но ее может и не быть.

Стадия II (средней степени тяжести): видимый отек с формированием ямки. Кожа уплотнена, истончена.

Стадия III (тяжелой степени): видимый отек тканей, значительное увеличение и изменение формы конечности. Кожа и подлежащие ткани уплотнены, утолщены, ямка не образуется. Возможна лимфорея через дефекты кожных покровов.

Степень лимфедемы по рекомендациям ISL оценивают по разнице окружностей конечностей.

В зависимости от разницы в окружностях конечностей в России предложена классификация, согласно которой выделяют следующие степени отека [179, 180]:

- I – увеличение окружности пораженной конечности до 1–2 см;
- II – от 2 до 6 см;
- III – от 6 до 10 см;
- IV – более 10 см.

Рекомендуется при установке диагноза постмастэктомической лимфедемы верхней конечности использовать классификации лимфедемы конечности по степени и стадии.

Приложение Г2. Оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию (система RCB)

Название на русском языке: оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию (система RCB).

Оригинальное название (если есть): Residual cancer burden.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Mea-

surement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25 (28): 4414–22.

Тип: индекс.

Назначение: оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию.

Содержание (шаблон):

Система RCB – математическая модель, предложенная W. Symmans и соавт. в 2007 г. на основании оценки некоторых характеристик остаточной опухоли и кривых безрецидивной выживаемости пациентов. В результате проведенного исследования авторами предложена формула:

$$RCB = 1,4 (f_{inv} d_{prim})^{0,17} + [4 (1 - 0,75^{LN}) d_{met}]^{0,17},$$

где $d_{prim} = \hat{a}d1d2$, где $d1, d2$ – микроскопические размеры ложа опухоли;

$f_{inv} = (1 - (\%CIS/100)) (\%CA/100)$ – выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы in situ (CIS) и инвазивного рака (CA) в опухоли;

LN – число лимфатических узлов с метастазами,

d_{met} – наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

Ключ (интерпретация)

Результатом вычислений является класс остаточной опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от 0 до III:

- RCB=0 (pCR, полный патоморфологический ответ) – значение индекса 0;
- RCB-I (минимальная остаточная опухоль) – значение индекса <1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;
- RCB-II (умеренная остаточная опухоль) – значение индекса 1,36–3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;
- RCB-III (выраженная остаточная опухоль) – значение индекса >3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

Для расчета критерия RCB можно использовать бесплатный онлайн-калькулятор, доступный на сайте: <http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-cellularity-guide.pdf>



OMNIDOCTOR.RU

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

<https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200704>



Терапия 2-й линии способна повысить выживаемость больных метастатическим колоректальным раком, не отвечающих на первоначальное лечение (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Системная терапия 2-й линии при метастатическом колоректальном раке». Оригинальная публикация: Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, Bonfill Cosp X. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD006875. DOI: 10.1002/14651858.CD006875.pub3

Ключевые слова: противоопухолевые средства, протоколы комбинированной противоопухолевой химиотерапии, бевацизумаб, колоректальные новообразования, фторурацил, иринотекан, лейковорин, платиноорганические соединения, рандомизированные контролируемые испытания как тема, процент выживаемости

Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary – PLS)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, Bonfill Cosp X. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD006875. DOI: 10.1002/14651858.CD006875.pub3

Keywords: antineoplastic agents, antineoplastic combined chemotherapy protocols, bevacizumab, colorectal neoplasms, fluorouracil, irinotecan, leucovorin, organoplatinum compounds, randomized controlled trials as topic, survival rate

Вопрос обзора

Мы изучили способность химиотерапии (препаратов, применяемых для лечения рака) уменьшать размер опухоли и повышать выживаемость у людей с метастатическим колоректальным раком, которым не помогло предшествующее лечение. Также мы рассмотрели побочные эффекты, вызываемые различными схемами медикаментозного лечения.

Актуальность

Людям с метастатическим колоректальным раком (рак прямой кишки, давший метастазы в другие органы желудочно-кишечного тракта), у которых болезнь прогрессировала, несмотря на предшествующую химиотерапию (первичное лечение), может проводиться лечение 2-й линии с целью улучшения их состояния (прогноза). Сравнимые схемы лечения были системными (препараты вводили внутривенно).

Характеристика исследований

Доказательства актуальны на май 2016 г. В этом обновленном обзоре мы выявили 34 клинических испытания, в которых сравнивали терапию 2-й линии с отсутствием химиотерапии (лучший поддерживающий уход) с альтернативной терапией 2-й линии, оценивая таким образом эффективность терапии 2-й линии у людей с метастатическим колоректальным раком.

Основные результаты

Имеющиеся доказательства, судя по всему, подтверждают эффективность терапии 2-й линии, поскольку в сравнении с лучшим поддерживающим уходом она повышала ожидаемую выживаемость; впрочем, об этом сообщалось лишь в одном небольшом испытании, и результат должен быть подтвержден в дальнейших исследованиях. Более того, было обнаружено, что современные схемы химиотерапии были эффективнее прежних, содержавших 5-фторурацил; что комбинированная химиотерапия была эффективнее химиотерапии одним препаратом; что таргетные препараты (так называемые умные препараты, атакующие раковые клетки и причиняющие незначительный вред нормальным) повышали эффективность традиционной химиотерапии. В целом токсичность возрастала с повышением эффективности.

Качество доказательств

Главные выводы этого обзора были основаны на доказательствах умеренного и высокого качества. Когда качество доказательств признавалось низким или средним, это было связано в основном с несогласованностью основных результатов [т.е. результаты по выживаемости без прогрессирования (ВБП) – времени от начала терапии 2-й линии до прогрессирования рака – не подтверждались общей выживаемостью (ОВ) – временем от начала терапии 2-й линии до смерти от любой причины], а также с малым количеством участников, включенных в анализ. Однако следует помнить, что ВБП в настоящий момент считается надежной заменой показателя ОВ (включающего смерть от любых причин, в том числе не связанных с раком, и требующего длительного наблюдения для точной оценки) на фоне терапии 2-й линии при метастатическом колоректальном раке. В большинстве испытаний не сообщалось о качестве жизни, что не позволило нам оценить соотношение между пользой в отношении выживаемости, полученной от терапии 2-й линии, и связанной с лечением токсичностью.

Перевод: Залеева Айгелъ Расимовна.

Редактирование: Кукушкин Михаил Евгеньевич.

Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия – Cochrane Russia, Cochrane Geographic Group. По вопросам, связанным с этим переводом, обращайтесь по адресу: cochrane.russia@gmail.com

Источник:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006875.pub3/full/ru>

https://www.cochrane.org/ru/CD006875/COLOCA_terapiya-vtoroy-linii-sposobna-povysit-vyzhivaemost-bolnyh-metastaticheskim-kolorrektalnym-rakom-ne

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

<https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200820>



Системное лечение метастатической кожной меланомы (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Системное лечение метастатической кожной меланомы». Оригинальная публикация: Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD011123. DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2

Ключевые слова: ингибиторы ангиогенеза, антитела, моноклональные, противоопухолевые средства, новообразования головного мозга, антиген CTLA-4, выживание без болезней, медикаментозная терапия, комбинированная, иммунотерапия, интерферон-альфа, интерлейкин-2, меланома, рецептор запрограммированной гибели клеток 1, протоонкогенные белки B-RAF, рандомизированные контролируемые испытания как тема, новообразования кожи

Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary – PLS)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD011123. DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2

Keywords: angiogenesis Inhibitors, antibodies, monoclonal, antineoplastic agents, brain neoplasms, CTLA-4 antigen, disease-free survival, drug therapy, combination, immunotherapy, interferon-alpha, interleukin-2, melanoma, programmed cell death 1 receptor, proto-oncogene proteins B-RAF, randomized controlled trials as topic, skin neoplasms

Актуальность

Меланома – это самый опасный и распространенный рак кожи. Ранняя диагностика предполагает лучшие шансы на излечение. Люди, страдающие ранней стадией меланомы, составляют около 70–80% всех больных меланомой, и могут быть вылечены путем хирургического удаления исходной опухоли (известной как первичная опухоль). Однако при обнаружении первичной меланомы на более поздней стадии существует риск распространения заболевания на ближайшие лимфатические узлы (железы, входящие в иммунную систему организма) и отдаленные участки, такие как легкие, печень, кости и мозг. В этом случае системная химиотерапия (препараты, убивающие клетки во всем организме) и биохимиотерапия (химиотерапия в сочетании с веществами, способными улучшить иммунный ответ, известными как иммуностимулирующие цитокины, такие как интерлейкин-2 и интерферон α) являются основными видами лечения на протяжении более трех десятилетий. Однако лишь у немногих людей наблюдается спонтанная (т.е. не являющаяся результатом терапии) регрессия первичной опухоли.

За последние несколько лет были использованы новые классы лекарств с многообещающими результатами. Мы стремились сравнить новые системные методы лечения со старыми, а также друг с другом с точки зрения выживаемости, приемлемости, ответа опухоли и качества жизни. Мы оценили эти исходы у людей с метастатической меланомой – ММ (стадии AJCC TNM IV).

Вопрос обзора

Мы поставили целью оценить эффект системного лечения людей с кожной ММ (меланомой кожной ткани). Мы провели поиск соответствующих исследований по октябрь 2017 г. и включили 122 исследования.

Мы обобщили результаты лечения меланомы (доставляемого системно), такие как обычная химиотерапия, биохимиотерапия, а также более новые классы лекарств, такие как ингибиторы иммунных контрольных точек – ИИКТ (анти-CTLA-4 и моноклональные антитела против PD-1, которые повышают противоопухолевую активность иммунной системы), таргетные низкомолекулярные препараты – ТНП (ингибиторы BRAF, которые используются только при меланомах, содержащих специфические мутации генов BRAF, которые способствуют

опухолевой прогрессии, и ингибиторы MEK, которые работают на том же молекулярном пути), а также антиангиогенные лекарства (которые уменьшают кровоснабжение раковых клеток). Мы сравнили эти виды лечения с обычной химиотерапией.

Характеристика исследований

Все 122 исследования представляли собой рандомизированные контролируемые испытания, в которые были включены участники с кожной ММ и в которых сравнивали различные системные методы лечения (28 561 участник). Участниками исследования были взрослые люди обоего пола, средний возраст которых составлял 57,5 года. Было проведено 29 исследований, в которых приняли участие люди, у которых меланома метастазировала в мозг, что важно, поскольку обнаружение и лечение метастазов в мозге часто представляет собой уникальную задачу. Большинство методов лечения сравнивали с химиотерапией, и все исследования были проведены в больницах. Часто фармацевтические компании, производящие тестируемое лекарство, также спонсировали исследование, в котором оно было оценено, особенно в случае новых классов лекарств, таких как ИИКТ и ТНП.

Основные результаты

По сравнению с обычной химиотерапией некоторые методы лечения могут улучшить ВБП людей с ММ. К ним относятся биохимиотерапия (доказательства высокого качества), моноклональные антитела против CTLA-4 + химиотерапия (доказательства среднего качества), моноклональные антитела против PD-1 (доказательства среднего качества), ингибиторы BRAF (доказательства высокого качества), ингибиторы MEK (доказательства умеренного качества) и антиангиогенные лекарства (доказательства среднего качества). Однако не было обнаружено какой-либо разницы при использовании комбинации из нескольких химиотерапевтических средств – полихимиотерапии (доказательства высокого качества). Более того, комбинация ИИКТ (анти-PD-1 + моноклональные антитела анти-CTLA-4) показала лучшие результаты, чем только моноклональные антитела анти-CTLA-4 (доказательства высокого качества), но моноклональные антитела анти-PD-1 показали лучшие результаты, чем моноклональные антитела анти-CTLA-4 (доказательства высокого качества). Сочетание инги-

биторов малых молекул (ингибиторы BRAF + ингибиторы MEK) приводит к лучшим результатам, чем только BRAF-ингибиторы (доказательства среднего качества) у людей с меланомой, у которых имеется изменение гена BRAF.

Моноклональные антитела против PD-1 улучшили общую выживаемость пациентов по сравнению со стандартной химиотерапией (доказательства высокого качества) или с моноклональными антителами анти-CTLA-4 (доказательства высокого качества). По сравнению только с химиотерапией как ингибиторы BRAF (доказательства высокого качества), так и антиангиогенные средства в сочетании с химиотерапией (доказательства умеренного качества) также продлевают ОВ, но анти-CTLA-4 моноклональные антитела + химиотерапия (доказательства низкого качества), ингибиторы MEK (доказательства низкого качества), комбинации химиотерапевтических средств – полихимиотерапия (доказательства высокого качества) или биохимиотерапия (доказательства высокого качества) не привели к значимому улучшению ОВ. Мы также обнаружили, что комбинация низкомолекулярных ингибиторов работала лучше, чем только ингибиторы BRAF (доказательства высокого качества). Нет данных по ОВ для моноклональных антител анти-CTLA-4 в монотерапии по сравнению с комбинацией анти-CTLA-4 + анти-PD-1 моноклональных антител.

С точки зрения токсичности (определяемой как возникновение серьезных побочных эффектов) биохимиотерапия (доказательства высокого качества), моноклональные антитела анти-CTLA-4 (доказательства среднего качества), полихимиотерапия (доказательства среднего качества) и ингибиторы MEK (доказательства среднего качества) были связаны с худшей (большей) токсичностью по сравнению с химиотерапией. Напротив, моноклональные антитела против PD-1, как кажется, переносились лучше, чем только химиотерапия. Моноклональные антитела анти-PD-1 также оказались лучше переносимыми, чем моноклональные антитела анти-CTLA-4. Однако качество доказательств, подтверждающих эти выводы, было оценено как низкое. Более того, частота побочных эффектов существенно не отличалась между комбинацией моноклональных антител анти-PD-1 с анти-CTLA-4 и только моноклональными антителами анти-CTLA-4 (доказательства низкого качества), между антиангиогенными средствами в сочетании с химиотерапией по сравнению с химиотерапией (доказательства низкого качества), между ингибиторами BRAF по сравнению с химиотерапией (доказательства низкого качества) и между комбинацией ингибиторов BRAF с ингибитором MEK по сравнению с одним только ингибитором BRAF (доказательства среднего качества).

Мы также провели анализ, в котором сравнили методы лечения, которые не были непосредственно сопоставлены в исследовании (не было прямых сравнений в рандомизированных клинических исследованиях). Это известно как сетевой метаанализ. В отношении исхода – ВБП, рассматривая только лучшие имеющиеся доказательства, мы пришли к следующим результатам (пожалуйста, обратите внимание: в связи с тем, что самый высокий уровень качества был средним, следующие результаты можно считать только вероятными):

- комбинации как ИИКТ, так и ТНП были предпочтительнее по сравнению с химиотерапией;
- как ингибиторы BRAF, так и комбинация ТНП были предпочтительнее по сравнению с анти-CTLA-4-антителами;

- биохимиотерапия привела к менее благоприятным результатам, чем ингибиторы BRAF;
- комбинации ТНП были предпочтительнее по сравнению с моноклональными антителами против PD-1;
- как биохимиотерапия, так и ингибиторы MEK привели к менее благоприятным результатам, чем комбинация ТНП;
- биохимиотерапия привела к менее благоприятным результатам, чем комбинация ИИКТ.

В отношении исхода токсичности, рассматривая только самые лучшие имеющиеся данные, мы обнаружили следующие результаты (опять же, качество доказательств было не выше среднего):

- комбинация ИИКТ привела к менее благоприятным результатам, чем химиотерапия;
- комбинация ИИКТ привела к менее благоприятным результатам, чем ингибиторы BRAF;
- комбинация ИИКТ привела к менее благоприятным результатам, чем моноклональные антитела анти-PD-1;
- биохимиотерапия привела к менее благоприятным результатам, чем комбинация ИИКТ.

Наши результаты позволяют предполагать, что комбинация ТНП (ингибиторы BRAF + ингибиторы MEK) является наиболее эффективной стратегией лечения людей с меланомой, имеющих изменение гена BRAF, по крайней мере с точки зрения ВБП; однако эта комбинированная терапия отягощена более высоким уровнем тяжелой токсичности по сравнению с эффектами, наблюдаемыми у людей, получающих моноклональные антитела против PD-1, которые могут быть использованы при всех типах меланомы и занимают самое высокое место по переносимости.

Эти результаты должны быть подтверждены анализом одновременных рандомизированных испытаний, с особым вниманием к влиянию на ОВ пациентов.

Качество доказательств

Результаты GRADE показали, что большинство доказательств было высокого или среднего качества для трех (ОВ, ВБП и ответ опухоли) из четырех исходов (токсичность). Качество доказательств было снижено вследствие небольшого числа участников в некоторых сравнениях, различий между исследованиями и плохого представления результатов (отчетности) исследований.

Перевод: Зиганшин Айрат Усманович.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

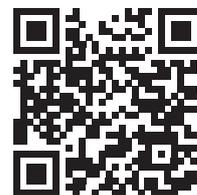
Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия – Cochrane Russia, Cochrane Geographic Group. По вопросам, связанным с этим переводом, обращайтесь по адресу: cochrane.russia@gmail.com

Источник:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011123.pub2/full/ru>

https://www.cochrane.org/ru/CD011123/SKIN_sistemnoe-lechenie-tabletki-ili-inekci-pri-metastaticheskoj-melanome-progressirovavshej-ot

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU

Итоги обсуждения места и роли ингибиторов PARP в современном алгоритме лечения пациентов с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, ассоциированным с наследственной мутацией BRCA.

Результаты интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятий на базе платформы «ОнкоФорум»

Аннотация

В 2020 г. в рамках образовательного проекта «Талисман» по BRCA-ассоциированному HER2-негативному метастатическому раку молочной железы компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онколожжи» проведено 4 образовательно-дискуссионных мероприятия на базе платформы «ОнкоФорум» (виртуальной площадки, созданной и оперируемой компанией «ТС Онколожжи»), в которых приняли участие 44 специалиста федеральных и региональных онкологических центров из 7 федеральных округов. В данном обзоре представлены итоги обсуждения участниками «ОнкоФорумов» вопросов о доступности молекулярно-генетического исследования наследственных мутаций в генах BRCA1/2 и подходов к выбору терапии BRCA-ассоциированного HER2-негативного метастатического рака молочной железы.

Ключевые слова: BRCA-ассоциированный метастатический рак молочной железы, молекулярно-генетическая диагностика мутаций BRCA, рекомендации, PARP-ингибиторы, талазопариб

Для цитирования: Итоги обсуждения места и роли ингибиторов PARP в современном алгоритме лечения пациентов с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, ассоциированным с наследственной мутацией BRCA. Результаты интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятий на базе платформы «ОнкоФорум». Современная Онкология. 2021; 23 (1): 45–47. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200707

NEWS

Role and place of PARP inhibitors in the modern treatment algorithm of BRCA-associated HER2-negative metastatic breast cancer. Results of the educational and discussion events based on the “OncoForum” platform

Abstract

In 2020, within the framework of the educational project Talisman on BRCA-associated HER2-negative metastatic breast cancer (mBC), Pfizer with the support of TS Oncology held 4 educational and discussion events based on the OncoForum platform (virtual-platform developed and operated by TS Oncology). 44 key specialists from federal and regional cancer centers representing 7 federal districts took part in these events and shared their opinion on the current state of availability of molecular genetic research for germline mutations in BRCA genes and treatment approaches of BRCA-associated HER2-negative mBC in Russia. The results of these interactive discussions are represented in the current overview.

Keywords: gBRCA1/2-mutated HER2-negative metastatic breast cancer, genetic diagnostics of germline BRCA mutations, guidelines, PARP-inhibitors, talazoparib

For citation: Role and place of PARP inhibitors in the modern treatment algorithm of BRCA-associated HER2-negative metastatic breast cancer. Results of the educational and discussion events based on the “OncoForum” platform. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 45–47. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200707

Известно, что от 3 до 6% пациентов с раком молочной железы (PMЖ) имеют врожденные мутации BRCA1 и BRCA2, на которые приходится около 25–30% всех наследственных форм PMЖ [1, 2]. При наличии этих мутаций заболевание диагностируется в более молодом возрасте и ранее характеризовалось существенно меньшей продолжительностью жизни по сравнению с пациентами, у которых они не выявлялись, что требовало разработки и внедрения инновационных подходов в терапии. Одной из таких инновационных групп препаратов, которые изменили перспективы больных gBRCA-ассоциированным метастатическим PMЖ (mPMЖ), являются ингибиторы PARP.

Неотъемлемой частью современного подхода к персонализированной терапии является обязательное молекулярно-генетическое исследование (МГИ)¹ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или полного секвенирования генов (NGS), это позволяет в том числе определить статус герминальных мутаций генов BRCA, что важно для персонализации лекарственного лечения пациентки.

Для изучения состояния вопроса о доступности МГИ и подходов к выбору терапии BRCA-ассоциированного mPMЖ в реалиях сегодняшнего дня в России компанией «Пфайзер» проведены 4 интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятия на базе платформы «ОнкоФорум» (виртуальной площадки, созданной и оперируемой компанией «ТС ОнкоЛоджи»). В работе «ОнкоФорум» приняли участие 44 специалиста федеральных и региональных онкологических центров из 7 федеральных округов. Они ознакомились с представленными видеоматериалами по вопросам диагностики и лечения gBRCA-ассоциированного HER2-негативного (HER2-) mPMЖ и поделились своим мнением по следующим практическим вопросам:

- Значение МГИ в генах BRCA в алгоритме диагностики пациентов с mPMЖ.
- Возможности регионов для проведения МГИ мутаций своевременно и в полном объеме и сложности, которые при этом возникают.
- Основные клинические критерии выбора варианта лечения пациентов с gBRCA-ассоциированным HER2- mPMЖ.
- Место ингибиторов PARP в современном алгоритме лечения пациентов с гормонопозитивным (HR+) HER2- и трижды негативным (ТН) mPMЖ и мутацией gBRCA.
- Профиль безопасности ингибиторов PARP при gBRCA-ассоциированном HER2- mPMЖ.
- Возможности обеспечения пациенток с gBRCA-ассоциированным HER2- mPMЖ ингибиторами PARP в регионах.

Участники пришли к выводу, что к настоящему времени в Российской Федерации созданы условия для проведения МГИ мутации в генах BRCA за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС). В 2021 г. Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи определены нормативы финансовых затрат и объемы МГИ с целью диагностики злокачественных новообразований и подбора противоопухолевой терапии. Средний финансовый норматив на МГИ установлен в размере 9879,9 руб. Общая сумма на проведение МГИ в 2021 г. составил 2044,65 млн руб.; для примера: объем финансирования в 2020 г. составил 1840,00 млн руб. [3, 4]. Помимо средств ОМС, врачами на местах используются и возможности программы Cancergenome.

Все специалисты единодушны в том, что правильная диагностика мутации в генах BRCA1/2 позволяет индивидуализировать подход к лечению пациенток с HER2- mPMЖ уже на ранних этапах. Наиболее важными показаниями при направлении пациенток на тестирование мутаций в генах BRCA1/2 с помощью ПЦР называют молодой возраст, наследственный анамнез, сочетание с другими опухолями, а также ТН PMЖ, что подтверждено и в последних редакциях клинических рекомендаций Минздрава России, рекомендаций Российского общества онкоммаммологов (РООМ) и практических рекоменда-

ций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [5–7]. В обновленных в 2020 г. рекомендациях RUSSCO отмечено, что генетическое тестирование для определения герминальных мутаций генов BRCA1/2 с целью выявления потенциальных кандидатов для применения ингибиторов PARP, в частности талазопариба, показано всем пациенткам с mPMЖ, о чем также говорили и участники прошедших мероприятий.

Для проведения исследования секвенирования «нового поколения» (NGS), чаще всего в качестве дополнительной опции МГИ, участники «ОнкоФорумов» обозначили необходимость учитывать этническую принадлежность пациенток, сочетание факторов риска и клинические указания на наследственный PMЖ при отсутствии обнаружения герминальной мутации BRCA методом ПЦР. Акцентировано внимание на определенных барьерах внедрения метода NGS в регионах: отсутствие должного лабораторного оборудования, нерешенные организационно-административные и финансовые вопросы. До недавнего времени эти задачи частично решались только за счет программы Cancergenome. Для внедрения метода NGS в рутинную практику специалисты считают необходимым привлечение дополнительных объемов финансирования диагностических исследований в рамках программы ОМС. Согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, субъекты РФ наделены правом самостоятельно определять объемы и перечень МГИ, при этом в 2021 г. только 5 регионов (Москва, Псков, Саратов, Уфа и Липецк) включили метод NGS в тарифные соглашения и гарантировали застрахованным гражданам возможность бесплатно получить диагностику [3].

По мнению участников «ОнкоФорума», существует необходимость более четко прописать рекомендации по назначению NGS определенным подгруппам пациентов.

HR+ HER2- mPMЖ, ассоциированный с герминальной мутацией BRCA

Участники солидарны в том, что для эффективной терапии таких пациенток при помощи ингибиторов PARP необходимо руководствоваться клиническими критериями. Среди наиболее важных названы: спектр характеристик опухолевого процесса, распространение и локализация метастазов, общий соматический статус, предшествующее лечение раннего и метастатического заболевания. При оценке места ингибиторов PARP в современном алгоритме лечения пациенток с HR+ HER2- mPMЖ, ассоциированным с герминальной мутацией BRCA, участники форума сошлись во мнении, что стандартом 1-й линии терапии является комбинация гормонотерапии и ингибиторов CDK4/6; наличие мутации BRCA определяет возможность использования ингибиторов PARP в последующих линиях при прогрессировании, увеличивая время до химиотерапии и сохраняя высокое качество жизни, в том числе за счет перорального применения препаратов.

ТН mPMЖ, ассоциированный с герминальной мутацией BRCA

Специалисты считают, что при ТН mPMЖ важно отдавать приоритет назначению ингибиторов PARP в 1-й линии (при отсутствии PD-L1-экспрессии), оптимально до терапии препаратами платины, так как наилучшие результаты терапии достигаются в ранних линиях. При PD-L1(+) назначение ингибиторов PARP может быть рассмотрено после иммунотерапии.

Наибольшую клиническую пользу от ингибиторов PARP эксперты ожидают у пациенток с gBRCAm+ HER2- mPMЖ, у которых определяются неблагоприятные факторы прогноза: молодой возраст, наличие висцеральных метастазов, поражение центральной нервной системы, неэффективность ранее проведенного лечения, в том числе и с использованием препаратов платины.

Обсуждая различия в профиле пациентов для назначения каждого из PARP-ингибиторов, зарегистрированных в РФ, на основании данных исследований EMBRACA и OlympiAD,

¹С 2021 г. – молекулярно-биологические исследования в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.12.2020 №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

участники «ОнкоФорумов» пришли к выводу, что в целом оба клинических исследования проводились в схожих популяциях пациентов и показали убедительные результаты эффективности этих PARP-ингибиторов по сравнению со стандартной химиотерапией. Однако специалисты отметили, что, по сравнению с рандомизированным клиническим исследованием олапариба – OlympiAD, в рандомизированное клиническое исследование талазопариба – EMBRACA были включены клинически более тяжелые и сложные категории пациентов – со статусом ECOG 2, получавшие до 3 линий предшествующей химиотерапии включительно, с коротким интервалом (от 6 мес) после окончания предшествующего нео-/адьювантного лечения препаратами производных платины. Подгрупповой анализ в исследовании EMBRACA также продемонстрировал достоверное преимущество талазопариба по сравнению со стандартной химиотерапией во всех группах пациентов, независимо от линии терапии, биологического подтипа опухоли (ТН или HR+), типа герминальной мутации BRCA (BRCA1 или BRCA2) и наличия метастатического поражения центральной нервной системы [8, 9].

Специалисты также отметили, что, по данным оценки безопасности в рамках исследований EMBRACA и OlympiAD [8, 9], а также по собственному пока небольшому опыту, PARP-ингибиторы продемонстрировали предсказуемый и управляемый профиль токсичности: нежелательные явления контролируются временным перерывом в терапии либо редуцией доз препаратов. Наиболее значимым нежелательным явлением на фоне терапии ингибиторами PARP является анемия, которая требует внимания со стороны врача в виде регулярного контроля общего анализа крови и при необходимости – готовности к проведению заместительной гемотрансфузии^{2,3} [8–10].

Таким образом, итогом состоявшихся «ОнкоФорумов» стал консенсус специалистов о важности генетического тестирования наследственных мутаций BRCA у пациенток с HER2-мРМЖ для стратегического планирования последовательной лекарственной терапии этой группы пациенток, в том числе

для своевременного назначения таргетной терапии PARP-ингибиторами – талазопарибом и олапарибом – в максимально ранних линиях терапии. В связи с тем что оба препарата зарегистрированы для применения по показанию gBRCA-ассоциированного мРМЖ в России^{2,3}, включены в последние редакции клинических рекомендаций Минздрава России, рекомендаций РООМ и практических рекомендаций RUSSCO [5–7], а также благодаря возможности обеспечения пациентов, нуждающихся в терапии PARP-ингибиторами, как на амбулаторном, так и на стационарном этапе, опыт применения PARP-ингибиторов будет неуклонно накапливаться.

Препарат Талценна (талазопариб)

28 февраля 2020 г. лекарственный препарат Талценна (талазопариб) зарегистрирован в России³, что создает возможность более эффективной и менее токсичной, чем химиотерапия, терапии gBRCA-ассоциированного HER2- мРМЖ у российских пациенток.

Талазопариб показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с местно-распространенным или HER2- мРМЖ с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших лечение антрациклинами и/или таксанами в качестве неоадьювантной или адьювантной терапии или по поводу местно-распространенного или метастатического заболевания, за исключением случаев, когда пациенты не подходят для такого лечения. Пациенты с HR-положительным мРМЖ в качестве предшествующего лечения должны получить эндокринную терапию или считаться неподходящими для эндокринной терапии. Препарат выпускается в форме капсул по 0,25 мг и 1 мг. Рекомендуемая стандартная доза – 1 мг внутрь 1 раз в сутки³.

Клинические исследования таргетных препаратов, в том числе и ингибиторов PARP, для лечения BRCA-ассоциированных солидных опухолей продолжаются. В частности, в настоящее время в США, Швейцарии, Японии ведется 21 клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности талазопариба [11].

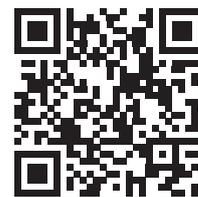
Литература/References

- Keung MYT, Wu Y, Vadgama JV, et al. PARP Inhibitors as a Therapeutic Agent for Homologous Recombination Deficiency in Breast Cancers. *J Clin Med* 2019; 8: 435. DOI: 10.3390/jcm8040435
- Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2018; 3: e000361. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000361
- Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.12.2020 №2299 "O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2021 god i na planovyy period 2022 i 2023 godov" (in Russian)].
- Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 №1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 07.12.2019 №1610 "O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2020 god i na planovyy period 2021 i 2022 godov" (in Russian)].
- Клинические рекомендации Минздрава России. Рак молочной железы. 2021 (КР379). Режим доступа: http://cr.osminzdrav.ru/clin_recomend [Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Rak molochnoi zhelezy. 2021 (KR379). Available at: http://cr.osminzdrav.ru/clin_recomend (in Russian)].
- Рекомендации Российского Общества онкомаммологов. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы 2021, версия 2.0. Режим доступа: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2021_Zolotoy_standart_NEW.pdf [Rekomendatsii Rossiiskogo Obshchestva onkomammologov. "Zolotoy standart" diagnostiki i lecheniia raka molochnoi zhelezy 2021, versiiia 2.0. Available at: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2021_Zolotoy_standart_NEW.pdf (in Russian)].
- Стенина М.Б., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019; 9. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf> [Stenina MB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2019; 9. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf> (in Russian)].
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *NEJM* 2018; 379 (8): 753–63.
- Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 558–66.
- Hennes ER, Dow-Hillgartner EN, Bergsbaken JJ, Piccolo JK, et al. PARP-inhibitor potpourri: A comparative review of class safety, efficacy, and cost. *J Oncol Pharm Practice* 2020; 1–12.
- Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=talazoparib>

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.02.2021

Мероприятия проведены компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онкологджи». Events were organized by Pfizer with the support of TS Oncology.



OMNIDOCTOR.RU

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза (ПУ ЛП-005941 от 26.11.2019).

³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талценна (ПУ ЛП-006116 от 28.02.2020).

Пикрэй – основные вопросы на старте: кого тестировать? кого лечить? как лечить?

Обзор сателлитного симпозиума компании «Новартис Фарма», состоявшегося в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (в онлайн-формате). 29 января 2021 года

Эксперты:

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» 29 января 2021 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма», посвященный вопросам диагностики и лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы (HR+ HER2- рПМЖ) с мутацией гена *PIK3CA* с использованием таргетного препарата Пикрэй (алпелисиб). Эксперты-онкологи обсудили диагностику мутации *PIK3CA*, данные клинических исследований алпелисиба, характеристики пациентов, которым назначение алпелисиба может принести наибольшую пользу, профилактику и контроль нежелательных явлений, которые могут развиваться на фоне терапии препаратом алпелисиб. Определение мутации гена *PIK3CA* целесообразно проводить всем пациентам с HR+ HER2- рПМЖ при выявлении первых признаков метастатического процесса, чтобы иметь возможность планировать противоопухолевую терапию с применением алпелисиба в комбинации с фулвестрантом. Данные клинических исследований демонстрируют, что такая комбинация обеспечивает практически двукратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования болезни по сравнению с комбинацией плацебо с фулвестрантом. Алпелисиб может быть назначен пациентам с HR+ HER2- рПМЖ с мутацией гена *PIK3CA* после прогрессирования на фоне применения монотерапии или комбинированной гормонотерапии. Основные нежелательные явления – гипергликемия и сыпь – связаны с механизмом действия алпелисиба, предсказуемы и управляемы.

Ключевые слова: гормонозависимый HER2-отрицательный распространенный рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, Пикрэй, алпелисиб

Для цитирования: Пикрэй – основные вопросы на старте: кого тестировать? кого лечить? как лечить? Современная Онкология. 2021; 23 (1): 48–52. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200752

NEWS

Piqray – basic questions at the start: whom to test? whom to treat? how to treat?

Event review of the satellite symposium. RUSSCO Big Conference "Breast Cancer" (online). January 29th, 2021

Experts:

Sergey A. Tjulandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Viacheslav A. Chubenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Abstract

A Satellite Symposium of Novartis Pharma was held on January 29th, 2021, within the framework of the RUSSCO Big Conference "Breast Cancer". It was dedicated to the diagnostics and treatment of patients with hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer (HR+ HER2- aBC) with a *PIK3CA* mutation using target drug Piqray (alpelisib). Experts-oncologists discussed the diagnostics of the *PIK3CA* mutation, data from clinical studies of alpelisib, characteristics of patients who may benefit from the alpelisib, prevention and control of adverse events that may develop during therapy with alpelisib. For planning anticancer therapy using alpelisib in combination with fulvestrant, all patients with HR+ HER2- aBC should be tested for *PIK3CA* mutation at the first signs of a metastatic process. Data from clinical trials demonstrate that this combination provides approximately 2-fold increase in median progression free survival compared to a placebo + fulvestrant combination. Alpelisib can be prescribed to patients with HR+ HER2- aBC with a *PIK3CA* mutation after progression on endocrine therapy, in a combined mode. The main adverse events – hyperglycemia and rash – are associated with the mechanism of alpelisib action, and are predictable and manageable.

Keywords: hormone-receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer, *PIK3CA* mutation, Piqray, alpelisib

For citation: Piqray – basic questions at the start: whom to test? whom to treat? how to treat? Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 48–52. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200752

Кого тестировать?

Обзор выступления С.А. Тюляндина

Мутация гена *PIK3CA* встречается у 40% пациенток с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы (HR+ HER2- мРМЖ). Она вызывает гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR и стимулирует рост и деление раковых клеток [1]. Наличие мутации *PIK3CA* является фактором неблагоприятного прогноза, ассоциирующимся с быстрым прогрессированием заболевания и сокращением продолжительности жизни [2].

Мутация гена *PIK3CA* обычно появляется на ранних стадиях в первичной опухоли и носит клональный характер, т.е. присутствует во всех опухолевых клетках. В редких случаях бывают и субклональные мутации, возникающие в отдельном опухолевом клоне. И чаще всего они возникают на поздних этапах болезни в результате развития резистентности к гормональным воздействиям. Но у подавляющего большинства пациентов мутация гена *PIK3CA* возникает рано в ходе процесса канцерогенеза и поэтому определяется как в первичной опухоли, так и в очагах метастазирования [3]. Наиболее высокая частота мутации гена *PIK3CA* наблюдается у больных с HR+ РМЖ (40–50%), в то время как при других фенотипах РМЖ эта мутация встречается значительно реже: 20–30% для HER2+ и 6–12% для тройного негативного РМЖ [4, 5].

Определять наличие/отсутствие мутации гена *PIK3CA* целесообразно всем пациентам с HR+ (люминальным А и В) HER2- РМЖ при обнаружении первых признаков метастазирования, в том числе [6–8]:

- при прогрессировании на фоне адъювантной терапии или после ее завершения;
- во время терапии метастатической стадии;
- у пациентов с РМЖ, впервые обнаруженным на стадии IV.

Нецелесообразно тестировать:

- пациенток с HR+ HER2- РМЖ I–III стадий без признаков рецидива заболевания;
- пациенток с другим подтипом РМЖ (HR-, или HER2+, или тройной негативный).

Кого лечить?

Обзор выступления Е.В. Артамоновой

Препарат Пикрэй (апеллисиб) – первый и единственный таргетный препарат для лечения рМРМЖ с мутацией гена *PIK3CA*. Его применение в комбинации с фулвестрантом показано для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2- рРМЖ или мРМЖ с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессированием заболевания во время или после проведения эндокринной терапии. Данное показание к применению было определено на основании результатов рандомизированного клинического исследования III фазы SOLAR-1, в ходе которого была оценена эффективность добавления апеллисиба к фулвестранту в широкой когорте пациенток. У пациенток с мутацией гена *PIK3CA* было выявлено достоверное преимущество в отношении выживаемости без прогрессирования болезни (ВБП): медиана ВБП составила 11,0 мес в группе апеллисиба и 5,7 мес в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,65; 95% доверительный интервал – ДИ 0,5–0,85), $p < 0,001$ [13].

По данным SOLAR-1 добавление апеллисиба к фулвестранту увеличивает медиану общей выживаемости пациенток с мутацией гена *PIK3CA* на 7,9 мес (39,3 мес vs 31,4 мес; ОР 0,86; 95% ДИ 0,64–1,15; $p = 0,15$). Различия не достигли статистической достоверности, но тем не менее выигрыш в абсолютных цифрах был клинически значимым. В подгруппе пациенток с метастазами в печени и в легких добавление апеллисиба к гормонотерапии (ГТ) фулвестрантом увеличило медиану общей выживаемости более чем на год – 14,4 мес (37,2 мес vs 22,8 мес; ОР 0,68; 95% ДИ 0,46–1,00) [14].

Тенденцией последних лет является интеграция ингибиторов циклинзависимых киназ (иCDK4/6) преимущественно в ранние линии ГТ. Таким образом, в реальной клинической практике появляется подгруппа пациенток, которые в 1-й линии терапии получали иCDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы, а во 2-й линии лечения им назначается фулвестрант. В откры-

том исследовании II фазы BYLieve была оценена эффективность комбинации апеллисиба с фулвестрантом во 2-й линии терапии у пациенток, которые ранее получали ингибиторы ароматазы в комбинации с иCDK4/6 [15]. Несмотря на то что мРМЖ с мутацией гена *PIK3CA* характеризуется более агрессивным течением, комбинация апеллисиб + фулвестрант после прогрессирования на терапии иCDK4/6 + ингибиторы ароматазы обеспечила медиану ВБП 7,3 мес [15]. Анализ данных клинической практики в базе Flatiron Health (855 пациентов, США) выявил, что при других видах терапии после прогрессирования на иCDK4/6 у пациенток с мутацией гена *PIK3CA* медиана ВБП составила всего 3,4 мес [16]. Таким образом, при прямом сравнении с результатами эффективности других видов терапии комбинация апеллисиб + фулвестрант продемонстрировала более чем двукратное увеличение медианы ВБП.

В Российской Федерации была открыта программа расширенного доступа к препарату апеллисиб, которая помогла клиницистам приобрести опыт работы с этим препаратом. В отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в программу были включены 10 пациенток с люминальным HER2- рРМЖ с мутацией гена *PIK3CA* и с прогрессированием после предшествующей ГТ. Количество линий ГТ не оговаривалось, и в программе были пациентки, прошедшие до 3 линий предшествующей ГТ и химиотерапии, а также со значительной распространенностью опухолевого процесса. Большинство мутаций гена *PIK3CA*, выявленных у пациенток, были локализованы в экзоне 9 (E542K, E545K), встречались также мутации в экзоне 20 и другие достаточно редкие мутации.

Эффективность терапии была оценена у 8 из 10 пациенток. У 2 пациенток терапия была прекращена из-за нежелательных явлений (НЯ). В целом по итогам программы прогрессирование

- Бесплатное определение мутации *PIK3CA* доступно в рамках программы CancerGenome Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) через официальный сайт Национальной программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения»: <http://www.cancergenome.ru/mutations/PIK3CA>. Поскольку *PIK3CA* является клональной мутацией, то для ее определения можно использовать и первичный очаг, и метастазы. Материал может быть как свежим, так и архивным в виде парафинового блока (желательно не более 4 лет). Исследование проводится методом полимеразной цепной реакции, результат получают в течение 1–3 нед [9].
- Активация сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, которая происходит вследствие мутации гена *PIK3CA*, может быть прервана путем использования препарата Пикрэй (апеллисиб). Апеллисиб селективно ингибирует α -изоформу каталитической субъединицы PI3K, нарушая процесс фосфорилирования последующих белков-передатчиков, что блокирует передачу сигнала [10–12]. Таким образом, выявление мутации гена *PIK3CA* при появлении метастазов может многое сказать о биологических свойствах опухоли, позволит прогнозировать течение заболевания и даст возможность спланировать терапию, назначив самые эффективные опции в первых линиях терапии и зарезервировав фулвестрант для комбинации с апеллисибом.
- Определение мутации гена *PIK3CA* у всех пациентов с гормонозависимым HER2- распространенным РМЖ (рРМЖ) включено в российские и международные клинические рекомендации:
- RUSSCO и Ассоциации онкологов России 2020: у больных HR+ HER2- мРМЖ целесообразно определение мутаций в гене *PIK3CA* для решения вопроса о назначении апеллисиба в комбинации с фулвестрантом [8];
- NCCN: пациенткам с HR+ HER2- мРМЖ рекомендуется определение мутации гена *PIK3CA* [6];
- ESO-ESMO (ABC5): определение мутации *PIK3CA* – стандарт диагностики рРМЖ наряду с HR, HER2, BRCA1/2 [7].

зарегистрировано у 4 из 10 пациенток. Медиана ВБП составила 6 мес (от 2 до ≥9 мес). Частичная регрессия зарегистрирована у 1 (12,5%) пациентки, стабилизация (минимальная регрессия) – у 6 (75%) пациенток. Таким образом, контроль роста опухоли достигнут у 87,5% пациенток. НЯ зарегистрированы у всех 10 пациенток. В основном это была гипергликемия: 1–2-й степени у 6 пациенток, 3-й степени – у 4 пациенток, в двух случаях гипергликемия послужила причиной прекращения терапии. Кроме того, регистрировались кожная сыпь (n=6), диарея 1–2-й степени (n=4), стоматит (n=2) и астения 1–2-й степени (n=4).

На основании данных SOLAR-1 [13, 17] среди пациенток с HR+ HER2- рМЖ с мутацией гена *PIK3CA* назначение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом рекомендуется:

- в 1-й линии: при прогрессировании на фоне адъювантной ГТ или в течение 1 года после ее завершения;
- во 2-й линии: при прогрессировании на монотерапии или на комбинации иCDK4/6 + ГТ в 1-й линии лечения рМЖ.

Эти данные учтены в алгоритме, представленном в рекомендациях RUSSCO 2020 для максимально эффективного использования этой опции как в 1, так и 2-й линии лечения [8].

Как лечить?

Обзор выступления В.А. Чубенко

Как видно из представленных данных, препарат Пикрэй (алпелисиб) позволяет проводить достаточно длительное и эффективное лечение некоторых подгрупп пациенток с HR+ HER2- рМЖ с мутацией гена *PIK3CA*. В июне 2020 г. препарат был зарегистрирован и одобрен к клиническому применению в России и присутствует в клинических рекомендациях. Однако для достижения максимальной эффективности необходимо соблюдать рекомендованный режим дозирования и правила применения этого препарата.

В рандомизированном клиническом исследовании SOLAR-1 было показано, что медиана относительной интенсивности дозы составила 82,7%, а отмена терапии по причине возникнове-

Новые данные по эффективности и переносимости позволяют выделить подгруппы пациенток, которым назначение алпелисиба может принести максимальную пользу [14, 18]:

- пациентки с метастазами в печень и легкие (увеличение медианы общей выживаемости на 14,4 мес);
 - пациентки, ранее получавшие иCDK4/6 с ингибиторами ароматазы (удвоение медианы ВБП по сравнению с другими видами терапии);
 - пациентки без факторов риска развития гипергликемии (высокий индекс массы тела, повышенный уровень глюкозы, диабет в анамнезе).
- Назначение алпелисиба **не рекомендуется**:
- пациенткам, чувствительным к ГТ (прогрессирование в срок более чем через 1 год после завершения адъювантной ГТ), а также пациенткам с рМЖ de novo;
 - пациенткам с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и неконтролируемым СД 2-го типа – СД 2 (так как таких пациенток не включали в исследование SOLAR-1).

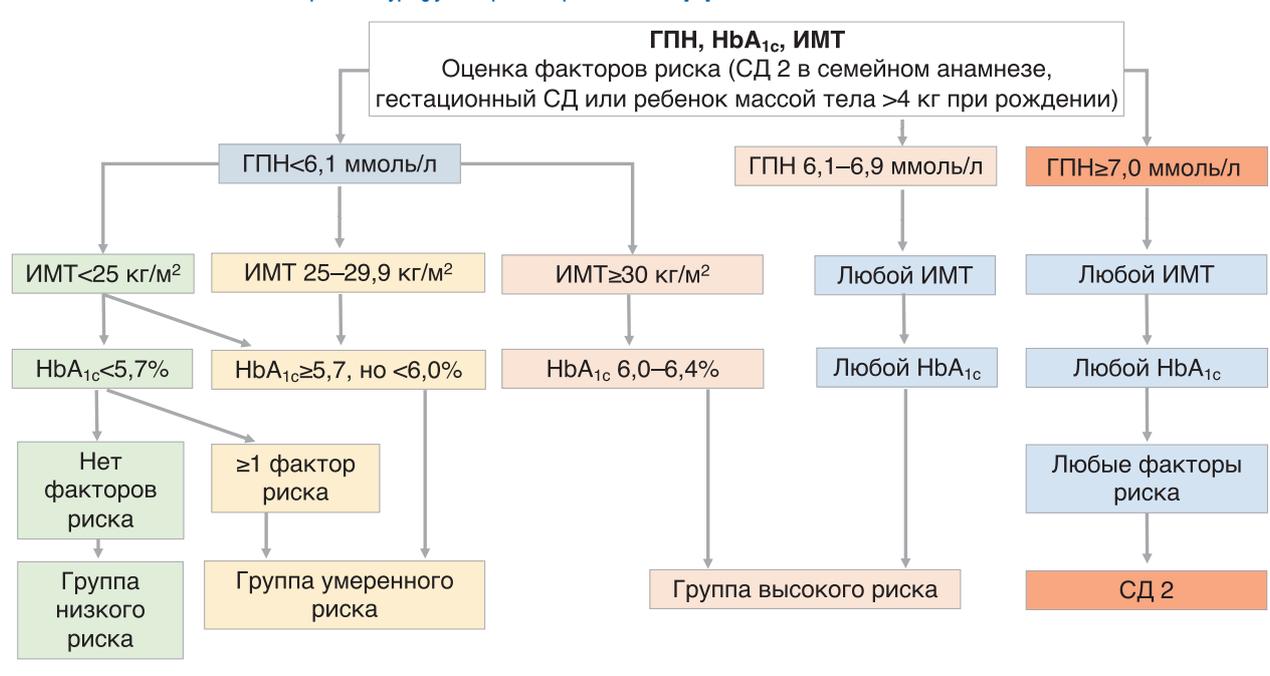
Этим группам рекомендуется начать терапию ингибитором CDK4/6 в комбинации с ГТ.

ния НЯ была сделана у 25,4% пациенток. Редукция дозы потребовалась 62,1% пациенток [13]. При этом снижение дозы или отмена препарата влияли на эффективность лечения [19].

С учетом механизма действия алпелисиба наиболее частыми НЯ, которые приводили к отмене препарата или редукции дозы, являются гипергликемия и сыпь.

Гипергликемия. Гипергликемия (повышение уровня глюкозы крови) обусловлена блокадой PI3K, которая помимо других функций участвует в передаче сигнала от рецептора инсулина и регулирует поступление глюкозы в клетки [20]. В исследовании SOLAR-1 гипергликемия стала причиной прекращения терапии у 6,3% пациенток.

Оценка факторов риска развития гипергликемии перед назначением препарата алпелисиб [18].
Assessment of risk factors for the development of hyperglycemia prior to alpelisib initiation [18].



Профилактика гипергликемии и мониторинг уровня глюкозы у пациентов, получающих алпелисиб
Prevention of hyperglycemia and monitoring of glucose levels in patients receiving alpelisib

Группа риска	До начала терапии	Первые 2 нед терапии	Далее
Низкий риск	–	ГПН 1 раз в неделю	ГПН 1 раз в 2 нед
Умеренный риск	Метформин 500–1000 мг на ночь	ГПН 2 раза в неделю	ГПН 1 раз в неделю
Высокий риск	Метформин 2000 мг/сут	ГПН 2 раза в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки	ГПН 1 раз в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки

Уровень гипергликемии коррелирует с исходным метаболическим статусом пациентки [19]. В связи с этим были разработаны рекомендации по профилактике и коррекции гипергликемии у пациенток, получающих таргетную терапию препаратом аллелисиб [18].

На основании результатов определения уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), индекса массы тела (ИМТ) и наличия/отсутствия СД в анамнезе пациентку еще до начала лечения относят к одной из четырех групп риска: низкого, умеренного, высокого и СД 2 (СД); см. рисунок. В зависимости от того, к какой группе риска относится пациентка, принимается решение о назначении аллелисиба и сопутствующей профилактики гипергликемии. Согласно рекомендации RUSSCO 2020 аллелисиб не следует назначать больным с СД 1-го типа, а также неконтролируемым диабетом 2-го типа [8]. Для всех групп риска необходим контроль ГПН до начала лечения аллелисибом и далее в динамике (см. таблицу).

Крайне важно перед началом терапии аллелисибом информировать всех пациенток о возможности развития гипергликемии, ознакомить с ее симптомами (сухость во рту, полиурия и др.) и сообщить о необходимости соблюдения диеты с ограничением легко усваиваемых углеводов и умеренным ограничением медленно усваиваемых углеводов, а также о необходимости своевременного контроля ГПН [18].

Сыпь. Возникновение сыпи также связано с механизмом действия аллелисиба, поскольку PI3K регулирует дифференцировку клеток эпидермиса. В исследовании SOLAR-1 сыпь любой степени отмечалась у 35,6% пациентов, 3-й степени – у 9,9%; отмена аллелисиба из-за развития сыпи потребовалась у 3,2% пациентов [19].

Согласно рекомендациям ESO-ESMO (ABC5) пациенткам показан профилактический прием антигистаминных препаратов без седативного эффекта при начале терапии аллелисибом. Такая профилактика приводит к снижению частоты возникновения сыпи 3–4-й степени, которые являются клинически значимыми. Прием антигистаминных препаратов можно прекратить через 4 нед, поскольку сыпь развивается, как правило, в течение первых 2 нед от начала приема [7]. Это позво-

ляет успешно контролировать данное НЯ и продолжать эффективную таргетную терапию.

Редукция дозы аллелисиба рекомендована при возникновении НЯ только высокой степени тяжести. При их возникновении необходимо прервать прием аллелисиба до восстановления показателей или до снижения степени тяжести на одну ступень. Снижение дозы необходимо проводить при повторном развитии соответствующего НЯ по определенному стандарту: редукция допускается дважды по 50 мг препарата (300 мг → 250 мг → 200 мг).

В исследовании SOLAR-1 отмена терапии аллелисибом, вызванная развитием любых НЯ, была сделана у 25,0% пациенток (гипергликемией – у 6,3%), а медиана интенсивности дозы составила 82,7% [13]. Эти данные были учтены в исследовании BYLieve, и терапия была дополнена профилактическими мерами для контроля НЯ. В результате отмена терапии, вызванная развитием любых НЯ, была сделана всего у 20,5% пациенток, количество отмен, связанных с развитием гипергликемии, снизилось до 1,6%, а медиана интенсивности дозы увеличилась до 89,9% [19]. Таким образом, профилактика НЯ и их своевременная коррекция позволяют снизить частоту побочных эффектов и дольше контролировать заболевание. Информированность пациенток и проактивное ведение – ключ к профилактике развития НЯ высокой степени выраженности и, как следствие, повышению эффективности лечения.

Заключение

Появление аллелисиба – таргетного препарата для лечения гормонозависимого HR+ HER2- pPMЖ с мутацией гена *PIK3CA* – предоставляет новую возможность контроля роста опухоли и увеличения периода ВБП у пациентов с мутацией гена *PIK3CA*.

Определение мутации *PIK3CA* целесообразно проводить всем пациентам с HR+ HER2- pPMЖ при выявлении первых признаков метастатического процесса, чтобы прогнозировать течение заболевания и планировать противоопухолевую терапию с применением аллелисиба в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования заболевания на фоне применения монотерапии или комбинированной ГТ.

Литература/References

- García-Echeverría C, Sellers W. Drug discovery approaches targeting the PI3K/Akt pathway in cancer. *Oncogene* 2008; 27 (41): 5511–26. DOI: 10.1038/onc.2008.246
- Hennessy B, Smith D, Ram P et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4 (12): 988–1004. DOI: 10.1038/nrd1902
- Arthur L, Turnbull AK, Renshaw L, et al. Changes in PIK3CA mutation status are not associated with recurrence, metastatic disease or progression in endocrine-treated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 211–9.
- Friedman LS, Edgar KA, Song K, et al. The PI3K inhibitor, taselisib, has enhanced potency in PIK3CA mutant models through a unique mechanism of action. *SABCS 2016*; Abstract 56-04.
- Baselga J, Cortés J, De Laurentis M, et al. SANDPIPER: Phase III study of the PI3-kinase inhibitor taselisib (GDC-0032) plus fulvestrant in patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer enriched for patients with PIK3CA-mutant tumors. *SABCS 2015*; Abstract OT1-03-14.
- Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed: 19.11.2020.
- Cardoso F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 32 (12): 1623–49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Каролева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3s2). Режим доступа: <https://rosoncology.ru/standards/RUSSCO/2020/2020-09.pdf> [Stenina MB, Zhukova LG, Karoleva IA, et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors*. 2020; 10 (3s2). Available at: <https://rosoncology.ru/standards/RUSSCO/2020/2020-09.pdf> (in Russian)].
- Rugo H, Mayer I, Conte P, et al. Prevalence of PIK3CA mutations in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor-2-negative advanced breast cancer from the SOLAR-1 trial [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019*; 2019 Mar 29–Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019; 79 (13 Suppl): Abstract nr CT142.
- Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA et al. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1075–83.
- Dienstmann R, Rodon J, Serra V, Tabernero J. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2014; 13 (5): 1021–31.
- Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, et al. Characterization of the novel and specific PI3Ka inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. *Mol Cancer Ther* 2014; 13 (5): 1117–29.
- Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
- Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–215. DOI: 10.1016/annonc/annonc325
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl. 15): Abstract 1006.
- Turner S, et al. ESMO 2020. Presentation # 309P. E-poster.
- Juric D, Loib S, Andre F, et al. Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl. 15): Abstract 1038.
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белярцева М.Ф., и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом аллелисиб. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 56–9 [Mazurina NV, Artamonova EV, Belyartseva MF, et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology*. 2020; 22 (4): 56–9 (in Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200566
- Rugo HS, André F, Yamashita T, et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2020; 31 (8): 1001–10. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.001
- Świdarska E, Strycharcz J, Wroblewski A, et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. 2018. DOI: 10.5772/intechopen.80402

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Не дайте ей исчезнуть: новые возможности продления жизни пациенток с HR+ HER2-распространенным раком молочной железы

Обзор сателлитного симпозиума, состоявшегося в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (в онлайн-формате). 28 января 2021 г.

Эксперты:

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Аннотация

Увеличение продолжительности жизни и сохранение ее качества являются основными целями терапии гормонозависимого HER2-отрицательного распространенного рака молочной железы (HR+ HER2- pPMЖ). 28 января 2021 г. в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» состоялся сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма», посвященный преимуществам терапии препаратом Рисарг (рибоциклиб) в комбинации с гормонотерапией. Эксперты-онкологи поделились актуальными данными и своим опытом применения рибоциклиба. Ингибиторы CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией стали «золотым стандартом» 1-й линии терапии HR+ HER2- pPMЖ, а выбор конкретного препарата проводится на основании данных клинических исследований и с учетом индивидуальных особенностей пациентки. Результаты исследований рибоциклиба (MONALEESA-3 и MONALEESA-7) демонстрируют достоверное увеличение медианы общей выживаемости и снижение риска смерти на 28 и 30%. Профиль переносимости рибоциклиба является хорошо изученным и управляемым, поэтому благодаря грамотному мониторингу можно снизить риск развития нежелательных явлений и провести необходимую модификацию дозы, что позволяет сохранить высокоэффективную терапию большинству пациентов. Применение рибоциклиба позволяет достичь главные цели терапии – продлить жизнь пациентки и сохранить или улучшить качество жизни.

Ключевые слова: гормонозависимый HER2-отрицательный распространенный рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, общая выживаемость, качество жизни

Для цитирования: Не дайте ей исчезнуть: новые возможности продления жизни пациенток с HR+ HER2- распространенным раком молочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 53–60. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200764

NEWS

Don't let it disappear: new opportunities to prolong the life of HR+ HER2- advanced breast cancer patients

Event review of the satellite symposium. RUSSCO Big Conference "Breast Cancer" (online). January 28th, 2021

Experts:

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education on the basis of Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Increasing life expectancy and maintaining its quality are the main goals of the hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer (HR+ HER2- aBC) therapy. A Satellite Symposium of Novartis Pharma was held on January 28th, 2021, within the framework of the RUSSCO Big Conference "Breast Cancer". It was dedicated to the benefits of Risarg (ribociclib) therapy in combination with hormone therapy (HT). Experts-oncologists shared current data and their experience with ribociclib. The combination of CDK4/6 inhibitors with HT became a gold standard for the 1st line therapy for HR+ HER2- aBC. And the choice of a specific drug is based on the data of clinical studies and is made taking into account the individual characteristics of the patient. The results of ribociclib studies (MONALEESA-3 and MONALEESA-7) demonstrate a significant increase in the median overall survival and a decrease in the risk of death by 28 and 30%. The tolerance profile of ribociclib is well studied and controlled, therefore the risks of adverse events can be reduced by the competent monitoring, and the necessary dose modification can be made, which allows most patients to maintain highly effective therapy. The use of ribociclib allows to achieve the main goals of therapy – to prolong the patient's life and maintain or improve its quality.

Keywords: hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer, CDK4/6 inhibitors, ribociclib, overall survival, quality of life

For citation: Don't let it disappear: new opportunities to prolong the life of HR+ HER2- advanced breast cancer patients. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 53–60. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200764

«Если сердце в груди, а груди больше нет, где бьется мое сердце?.. На свадьбе у дочери. На дне рождения сына. На первой встрече с внуками. В долгожданном отпуске с мужем. Мое сердце будет биться там, где мне хорошо...» Эти моменты счастья так естественны в жизни любой женщины! Но все они могут быть перечеркнуты внезапным и страшным диагнозом – метастатический рак молочной железы (мРМЖ)...

В самом начале симпозиума профессор Е.В. Артамонова подняла важнейшую тему о качестве жизни женщин, которым был поставлен диагноз «гормонозависимый HER2-отрицательный распространенный РМЖ (HR+ HER2- рРМЖ), об их эмоциональном состоянии и о том, какой может быть их жизнь, их отношения с окружающими людьми и их настроение, если тяжелую болезнь удастся взять под контроль. Очень много сейчас говорят о профессиональном выгорании, о необходимости дистанцироваться от клинической ситуации. Но такой подход не всегда верен, он не в традициях российской медицины. Врачам-онкологам свойственно опереживать пациенткам: не просто рассматривать их клиническую ситуацию и течение болезни, но и принимать близко к сердцу их жизненные неуряди-

цы или, наоборот, успехи и радости. Ведь женщины-пациентки такие разные – молодые и пожилые, чуть более красивые или чуть менее, веселые, серьезные, грустные... Кто-то из них всю жизнь работал и не успел познать ничего, кроме работы; другие же посвятили себя заботам о доме и семье. Некоторые любят путешествовать, другие никогда не уезжали из родного города и только-только задумались об этом. Кто-то любит лежать на диване и читать, кто-то предпочитает не отвлекаться от экрана телевизора. У каждой могут быть близкие, любимые люди, дети, внуки, мужа. От выбора терапии врачом-онкологом зависит не только жизнь и здоровье женщин, не только то, как долго они проживут со своим тяжелым диагнозом, как преодолеют это время, перейдут от первого шока к надежде, но и то, как они будут переносить проводимое лечение, – помешают ли нежелательные явления и токсичность наслаждаться жизнью или же их отсутствие позволит сохранить активность и вести обычный образ жизни. Поэтому очень важно использовать все возможности для того, чтобы оказать максимально эффективную помощь пациенткам. К счастью, такие возможности появились, и метастатический РМЖ перестал быть однозначным приговором.

Рибоциклиб: новые возможности для продления жизни пациенток HR+ HER2- рРМЖ Обзор выступления д-ра мед. наук Е.В. Артамоновой

Эффективность ингибиторов CDK4/6 при рРМЖ по данным рандомизированных клинических исследований

В класс ингибиторов циклинзависимых киназ (иCDK4/6) входят три препарата: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. В ходе всех рандомизированных клинических исследований (РКИ) MONALEESA (рибоциклиб) [1, 2], PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) и в 1-й, и во 2-й линии терапии с различными гормональными партнерами – ингибиторами ароматазы (ИА) и фулвестрантом – было показано, что добавление иCDK4/6 увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования болезни (МВБП) в 2 раза у женщин с метастатической формой люминального HER2- РМЖ.

В исследовании MONALEESA-2 (международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы у женщин в постменопаузе) добавление рибоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии привело к существенному расхождению кривых ВБП. Расхождение кривых регистрировалось очень рано – уже через 8 нед терапии, т.е. при первом обследовании пациенток, и этот выигрыш был очень стойким. Включение рибоциклиба в режим лечения привело к увеличению МВБП на 9,3 мес (с 16,0 мес в группе плацебо + летрозол до 25,3 мес в группе рибоциклиб + летрозол) [3].

Группа пациенток, получающих гормонотерапию (ГТ) 1-й линии по поводу мРМЖ, очень разнообразна и включает следующие подгруппы:

- *Гормоночувствительные* пациентки, которые прогрессируют в срок более 1 года после завершения адъювантной ГТ.
- *Гормонорезистентные* пациентки, которые прогрессируют на фоне проведения адъювантной ГТ или в период до 1 года от ее завершения. В этой группе можно выделить пациенток с *первичной гормонорезистентностью*, т.е. с ранним прогрессированием в течение первых 2 лет проведения адъювантной ГТ, и со *вторичной гормонорезистентностью*, т.е. с прогрессированием в период более 2 лет от начала адъювантной ГТ и до 1 года после ее окончания. Очевидно, что чувствительность к ГТ 1-й линии в этих группах будет различаться.
- *Пациентки с первичным мРМЖ*, или *de novo мРМЖ*, которые могут оказаться как гормоночувствительными, так и гормонорезистентными, но на данном этапе это неизвестно. В Российской Федерации доля таких пациенток составляет практически 8% от всех случаев впервые обнаруженного РМЖ [4].

Целью лечения мРМЖ является, в первую очередь, увеличение продолжительности жизни при сохранении или улучшении ее качества. Доказательная база в отношении роли рибоциклиба в достижении этой цели получена в плацебо-контролируемом РКИ III фазы MONALEESA-3, в ходе которого сравнили терапию комбинацией рибоциклиб + фулвестрант с ГТ только фулвестрантом. В исследовании принимала уча-

стие смешанная группа пациенток в постменопаузе с люминальным HER2- мРМЖ: либо без предшествующей ГТ по поводу мРМЖ (1-я линия лечения), либо с одной предшествующей линией эндокринной терапии (ЭТ). Такой состав группы связан с тем, что при гормонозависимом мРМЖ важную роль играет предлеченность. Пациентка может получать ИА в качестве адъювантной терапии или в 1-й линии лечения метастатической формы болезни, и в том, и в другом случае при прогрессировании на ИА традиционно назначается фулвестрант. Таким образом, стратегия использования рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом изучалась как в 1-й, так и во 2-й линии лечения мРМЖ.

В ходе исследования MONALEESA-3 было показано, что добавление рибоциклиба достоверно увеличивало МВБП. В абсолютных цифрах выигрыш составил 7,7 мес (МВБП 20,5 мес, относительный риск – ОР 0,593; 95% доверительный интервал – ДИ 0,480–0,732; $p < 0,001$) [5]. Период наблюдения за общей выживаемостью (ОВ) при первом анализе данных составил 46 мес. Наблюдалось раннее и стойкое расхождение кривых. Медиана ОВ в группе плацебо + фулвестрант составила 40 мес, в то время как в группе рибоциклиб + фулвестрант она на момент анализа не была достигнута (ОР 0,724; 95% ДИ 0,568–0,924; $p < 0,00455$) [1]. Профессор Е.В. Артамонова заострила внимание на том, что приведенные данные являются первичными и не отражают законченное исследование, но тем не менее убедительно доказывают, что рибоциклиб достоверно улучшает продолжительность жизни больных мРМЖ. Подгрупповой анализ по ОВ показал, что выигрыш регистрировался в различных субпопуляциях пациенток: как в 1-й линии терапии, так и у больных с ранними рецидивами и во 2-й линии терапии [5].

Особая группа пациенток – это молодые женщины в пре- и перименопаузе. Клиническое течение болезни у них достаточно агрессивное, и овариальная супрессия является обязательной опцией ГТ HR+ HER2- мРМЖ. Все чаще пациентки выбирают опцию химической кастрации, которая обусловлена применением аналогов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона гипофиза. Таким образом, возникает вопрос, насколько эффективностью иCDK4/6 будет реализовываться в комбинации с овариальной супрессией и ГТ. Исследование MONALEESA-7 в настоящее время является первым и единственным специальным исследованием 1-й линии терапии у женщин в пременопаузе [2, 6]. В данное исследование включали пациенток в пре- или перименопаузе с люминальным HER2- рРМЖ, которые ранее не получали ЭТ по поводу метастатической формы болезни. Допустимым было назначение адъювантной ГТ и одной линии химиотерапии (ХТ) по поводу метастатической формы заболевания. Такая ситуация, когда больным молодого возраста при прогрессировании и выявле-

нии метастазов сразу же назначают ХТ, является типичной для России. Рандомизация в исследовании была на овариальную супрессию в комбинации с ЭТ и овариальную супрессию в комбинации с ЭТ и рибоциклибом. В результате показано, что включение рибоциклиба в комплексную стратегию терапии привело к достоверному увеличению ВВП. В абсолютных цифрах выигрыш составил почти 13,7 мес (мВВП 27,5 мес, ОР 0,569; 95% ДИ 0,436–0,743) [6]. Наблюдалось раннее расхождение кривых, и уже при первом обследовании проявлялся выигрыш в группе рибоциклиба. Период первичных наблюдений составил 46 мес, в течение которых медиана ОБ в группе рибоциклиба все еще не была достигнута (для сравнения, в группе плацебо она составила 40,9 мес). Снижение риска смерти при включении рибоциклиба в терапию достигло 29%. Из данных подгруппового анализа видно, что выигрывали как пациентки, которые получали ХТ по поводу метастатической формы болезни, так и пациентки, которые не получали ХТ. При этом снижение риска смерти было примерно сопоставимым. Также крайне важен тот факт, что впечатляющий выигрыш от комбинированной стратегии, включающей рибоциклиб, зарегистрирован у больных с массивной распространенностью опухолевого процесса, поражением метастазами трех и более зон или органов и систем [2].

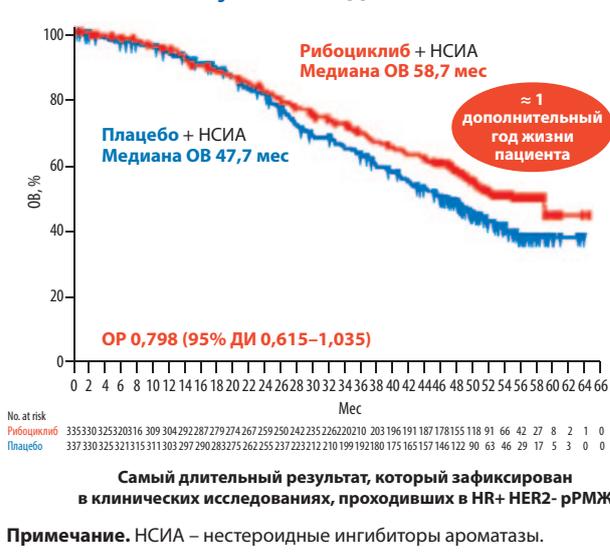
На конгрессе SABCS 2020, который прошел в декабре 2020 г. в Сан-Антонио, были представлены обновленные (окончательные) данные исследования MONALEESA-7, которое длилось 65 мес [7]. Было показано, что молодые женщины в пре- и перименопаузе с люминальным HER2- рМЖ жили достоверно дольше, если в режим ГТ 1-й линии кроме овариальной супрессии и ИА был включен рибоциклиб. Медиана ОБ в этой группе достигла 58,7 мес (против 47,7 мес в группе плацебо), что в абсолютных цифрах означает дополнительно 11 мес жизни пациентки (рис. 1). Профессор Е.В. Артамонова отметила, что дополнительный год жизни, безусловно, является существенной прибавкой вне зависимости от того, о каком возрасте пациенток идет речь. Но особо важен этот год жизни, если пациентка – молодая женщина, как правило, с агрессивным течением рМЖ. Оценивая данные непрямого сравнения, можно также заключить, что медиана ОБ длительностью почти 59 мес является на сегодняшний день максимальной, зарегистрированной в клинических исследованиях при люминальном HER2- рМЖ.

Объединенный анализ исследований MONALEESA-3 и MONALEESA-7, в ходе которых изучалась эффективность рибоциклиба, был представлен на ASCO 2020 [8]. Примерно у 60% участниц этих исследований имелись висцеральные метастазы (исключая висцеральный криз). В результате установлено, что висцеральные метастазы не мешают реализоваться эффекту комбинированного лечения и добавление рибоциклиба увеличивает продолжительность жизни пациенток с висцеральными метастазами, это выражается в выигрыше от включения рибоциклиба и расхождении кривых ОБ. В подгруппе пациенток с метастазами в печени, которые имеют максимальный риск прогрессирования и смерти при рМЖ, комбинированная терапия с применением рибоциклиба показала снижение риска смерти на 47% в исследовании MONALEESA-7 и на 37% – в исследовании MONALEESA-3. Медиана ОБ достоверно увеличилась с 24,1 мес в группе плацебо до 36,1 мес в группе рибоциклиба по результатам исследования MONALEESA-3 (ОР 0,629; 95% ДИ 0,421–0,942). В исследовании MONALEESA-7 в группе контроля медиана ОБ составила 33,6 мес, а в группе рибоциклиба она не была достигнута (ОР 0,531; 95% ДИ 0,321–0,877) [8].

Исследование ComPLEEment-1: эффективность рибоциклиба в условиях реальной клинической практики

Все представленные выше данные были получены в РКИ, которые связаны с отбором пациенток, в том числе по сопутствующей терапии, сопутствующим заболеваниям и общему состоянию. Но в клинической практике приходится работать с более тяжелыми пациентками (с большей распространенностью болезни, тяжелой сопутствующей патологией, множественными опухолями), поэтому наблюдательные исследования, проведенные в условиях реальной клинической практики, необходимы для подтверждения тех результатов, которые были

Рис. 1. ОБ пациенток при терапии комбинацией рибоциклиб + НСИА в сравнении с плацебо + НСИА по данным MONALEESA-7 [7].
Fig. 1. Overall survival of patients treated with a combination of ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitors in comparison with placebo + nonsteroidal aromatase inhibitors according to MONALEESA-7 [7].



получены в РКИ. Так, крупнейшее наблюдательное исследование ComPLEEment-1, результаты которого были представлены на ASCO 2020, включало 3246 пациенток в пре- и постменопаузе с HR+ HER2- рМЖ; пациентки могли получать до одной линии предшествующей ХТ и не должны были получать предшествующую эндокринотерапию по поводу метастатической формы болезни; включались пациентки с метастазами в головной мозг и с ECOG PS 2 (такие пациентки традиционно исключаются из РКИ). Пациенткам назначалась терапия рибоциклибом в комбинации с летрозолом. Было установлено, что мВВП в общей популяции пациенток составила 27,1 мес, т.е. практически 2,5 года (95% ДИ 25,7–НД – не достигнуто) [9]. Непрямое сравнение с данными РКИ MONALEESA-2 и MONALEESA-7, в которых пациентки получали 1-ю линию терапии с рибоциклибом, показывает, что результаты, полученные в реальной клинической практике на популяции более тяжелых пациенток, оказались даже лучше (медиана ВВП 27,1 мес в ComPLEEment-1 и 25,3/23,8 мес – в MONALEESA-2/7). Профили безопасности и эффективности комбинации рибоциклиба с ГТ, полученные в наблюдательном исследовании на обширной когорте пациенток, соответствовали таковым в РКИ, и новых сигналов по безопасности выявлено не было. Профессор Е.В. Артамонова подчеркнула крайне важный аспект, связанный с подтверждением хорошего качества жизни пациенток при назначении рибоциклиба, что также соответствует данным, полученным в РКИ [3, 6, 9].

Особый клинический интерес в исследовании ComPLEEment-1 представляют следующие подгруппы пациенток с HR+ HER2- рМЖ:

- с предшествующей ХТ;
- с ECOG PS 2;
- с висцеральными метастазами и предшествующей ХТ;
- с ECOG PS 2 и висцеральными метастазами (самая тяжелая подгруппа).

Анализ эффективности рибоциклиба в этих подгруппах показал, что препарат обеспечивает хороший клинический выигрыш с высокой частотой объективного ответа: 35,5, 33,8, 34,4 и 37,3% соответственно [10]. Таким образом, современная комбинированная терапия показала высокую эффективность при лечении тяжелых когорт пациенток, о чем следует помнить при выборе между этим подходом и ХТ.

Пациентки в менопаузе также составляют особую когорту пациенток, которым часто назначают ХТ исключительно из-за самого статуса менопаузы. Субанализ эффективности рибоциклиба в этой подгруппе в исследовании ComPLEEment-1 был представлен на конгрессе SABCS 2020, где показано, что назначение рибоциклиба таким пациенткам высокоэффективно.

Пациентки в пременопаузе с люминальным HER2- рРМЖ из реальной клинической практики имели существенный выигрыш по всем оцениваемым показателям: медиана ОВ составила 25,1 мес (95% ДИ 22,1–НД), достигнута высокая частота объективного ответа (49,3%), и продемонстрирована высокая частота достижения клинической эффективности (69,7%) [11].

Заключение

По данным консенсуса ABC5 иCDK4/6 в комбинации с ГТ должны стать стандартом лечения для пациентов с HR+ HER2- мРМЖ, так как они демонстрируют существенное преимущество в ВВП, ОВ, сохраняют или улучшают качество жизни. иCDK4/6 могут комбинироваться с ИА или фулвэстратом при de novo или рецидивирующем РМЖ, в 1-й (предпочтительно) и 2-й линиях терапии, в случаях первичной или вторичной резистентности. Рекомендация относится к женщинам в постменопаузе, пременопаузе в комбинации с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и мужчинам, преимущественно в комбинации с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона.

P.S. О применении рибоциклиба в условиях пандемии COVID-19 с учетом риска развития нежелательных явлений.

Когда вы управляете терапией Обзор выступления д-ра мед. наук И.В. Колядиной

Свой доклад профессор И.В. Колядина начала с рассказа об обыкновенной женщине, которую зовут Галина Ивановна. Она работает учителем в школе, ей 65 лет. Всю свою жизнь Галина Ивановна посвятила своей любимой работе и своей семье и надеялась что, когда уйдет на пенсию, то наконец начнет исполнять накопившиеся желания. Два года назад ей был поставлен диагноз мРМЖ. У Галины Ивановны началась депрессия. Она понимала всю фатальность ситуации и понимала, что, возможно, ее желания никогда не исполнятся. Два года назад она начала терапию рибоциклибом с летрозолом, а примерно через 1 год после начала терапии у нее была отмечена выраженная положительная динамика. Галина Ивановна снова превратилась в жизнерадостную женщину и начала исполнять желания из своего списка. Таким персонализированным вступлением профессор И.В. Колядина напомнила, что за каждым клиническим случаем стоит жизнь и судьба реальных женщин. И целью ее доклада стал рассказ о том, как сделать так, чтобы желания таких женщин могли сбываться, как сделать лечение пациенток не просто максимально эффективным, но и максимально безопасным.

Благодаря появлению класса иCDK4/6 в лечении люминального HER2- РМЖ произошла настоящая революция. Это лечение стало максимально эффективным, оно позволяет существенно продлевать жизнь до прогрессирования заболевания, иметь контроль над проявлениями болезни и даже увеличить продолжительность жизни пациенток. Но остается вопрос: как сделать так, чтобы эта терапия имела приемлемый профиль безопасности, как сохранять качество жизни пациенток?

CDK4/6 играют очень важную роль в сигнальном пути, поскольку являются конечной точкой передачи митотического сигнала от рецепторов эстрогена. Взаимодействие CDK 4 и 6-го типа с циклинами D вызывает фосфорилирование супрессорного белка ретинобластомы, который и запускает клеточный цикл. Таким образом, блокада этого сигнального пути для останова клеточного цикла при люминальном HER2- РМЖ является важнейшей задачей современной онкологии [13–17]. Но роль CDK4 и CDK6 разная: CDK4 играет ключевую роль при канцерогенезе, а CDK6 – в костном мозговом кровотоке [18]. Поэтому селективность блокады CDK4/6 влияет не просто на эффективность лечения основными представителями иCDK4/6, но и на развитие НЯ при терапии данными препаратами. Среди НЯ особого интереса – нейтропения, удлинение QT-интервала и повышение печеночных ферментов аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ).

Нейтропения

Палбоциклиб и рибоциклиб являются селективными блокаторами обеих циклинзависимых киназ (4 и 6), поэтому при терапии этими препаратами наблюдается, с одной стороны, вы-

сокая эффективность, но с другой – высокий уровень нейтропении. Абемациклиб помимо CDK4/6 блокирует еще и циклинзависимые киназы 1 и 2-го типа (CDK1 и CDK2) [19]. Однако тропность к киназам у него разная: тропность к CDK6 у абемациклиба в 14 раз слабее по сравнению с тропностью к CDK4, поэтому при терапии этим препаратом не наблюдается высокого уровня нейтропении. Таким образом, три этих препарата необходимо применять по-разному. Палбоциклиб и рибоциклиб применяют по схеме «3 недели приема, неделя перерыва». Этот недельный перерыв делается для того, чтобы восстановился уровень нейтрофилов в крови. Абемациклиб применяют в постоянном режиме без перерывов, что связано с низким уровнем нейтропении (по сравнению с палбоциклибом и рибоциклибом).

Нейтропения при терапии иCDK4/6 особая, она не связана с повреждением костного мозга. Как и опухолевые клетки, клетки костного мозга просто перестают делиться (как бы «уходят в спячку»). Недельного перерыва достаточно для того, чтобы клетки снова начали делиться и восстановились нормальные показатели крови. Таким образом, нейтропения является первым важнейшим НЯ при терапии иCDK4/6. Уровень ее максимален при терапии палбоциклибом, поэтому все нюансы развития нейтропении изучены при терапии данным иCDK4/6 [20–24]. По данным комбинированного анализа PALOMA-2/3, частота развития тяжелой нейтропении достаточно весома: у 56,1 и 10,4% пациенток развивалась нейтропения 3 и 4-й степени соответственно. Причем терапия палбоциклибом приводит к одинаковому уровню нейтропении вне зависимости от эндокринного партнера, будь то ИА или фулвэстрат. Развитие нейтропении является дозозимитирующим НЯ, и каждой 3-й пациентке приходится редуцировать дозу для того, чтобы сохранить терапию.

Профессор Е.В. Артамонова подчеркнула, что необходимо следить за возникновением НЯ и вовремя использовать возможность редукции дозы, поскольку задержка лечения пациенток с мРМЖ может привести к ухудшению состояния и, к сожалению, закрытию окна терапевтических возможностей. А задача онкологических центров – приложить все усилия для бесперебойного обеспечения помощи онкологическим больным, обеспечения максимальной безопасности проводимого лечения без отмены эффективной терапии, которая увеличивает продолжительность жизни пациенток.

При непосредственном сравнении данных по нейтропии при терапии палбоциклибом и рибоциклибом в практике онкологов США было отмечено, что уровень, время до развития и время до разрешения нейтропении сильнее выражены на палбоциклибе, чем на рибоциклибе (данные представлены на ESMO-2020) [25]. Через 2, 4 и 8 мес после начала терапии палбоциклибом или рибоциклибом нейтропению имели 91 и 83%, 86 и 79%, 76 и 72% пациенток соответственно. Медиана до разрешения нейтропении составила 29 дней на палбоциклибе и 20 дней на рибоциклибе. Следует отметить, что нейтропения может возникать и при терапии абемациклибом, но уровень ее развития ниже, а время до развития больше по сравнению с другими иCDK4/6. Таким образом, при терапии абемациклибом в 1-й месяц также необходимо контролировать анализы крови каждые 2 нед.

Удлинение QT-интервала

Вторым НЯ особого интереса при терапии рибоциклибом является удлинение QT-интервала. Это НЯ развивается достаточно редко (3 и 4-й степени – всего у 3,3% пациенток), но требует клинического мониторинга. При возникновении НЯ любой степени должен быть проведен анализ концентраций электролитов в сыворотке крови (калия, кальция, фосфата, магния), анализы следует повторять до возвращения значений к норме. Профессор И.В. Колядина подчеркнула, что контроль электролитов крови является обязательным при терапии рибоциклибом до 6 мес от начала терапии, поскольку элементарный сдвиг электролитов, который можно легко скомпенсировать, может быть частой причиной удлинения QT-интервала.

Повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ

Третье НЯ, которое встречается при терапии всеми иCDK4/6, – повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ. Однако это НЯ не означает необратимую печеночную токсичность. В частности, для рибоциклиба было показано, что после отмены препарата абсолютно у всех пациенток наступала нормализация уровня ферментов печени.

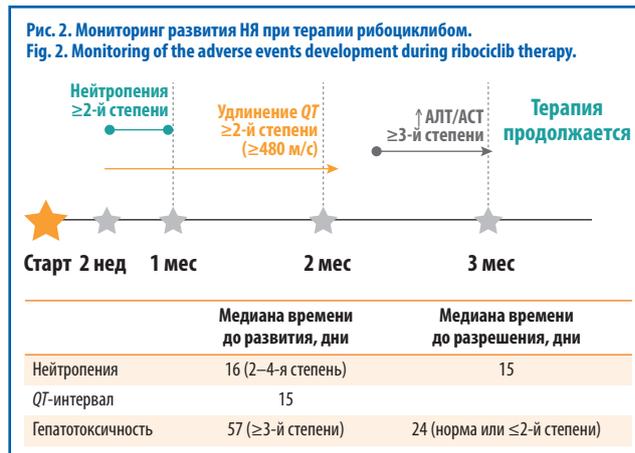
Другие НЯ при терапии иCDK4/6

Еще одно НЯ, которое нехарактерно для рибоциклиба и малохарактерно для палбоциклиба, но очень характерно для абемациклиба – это **диарея**. Частота развития диареи при терапии абемациклибом чрезвычайно высока: суммарно до 90,2%, включая диарею 3-й степени у 19,7% (по данным исследования MONARCH-1) и 9,5% (по данным исследования MONARCH-3) пациенток [26, 27]. Частота развития диареи была выше в течение 1-го месяца применения абемациклиба, после чего снижалась. Это НЯ специального интереса развивается довольно рано, в 1-ю неделю терапии абемациклибом: медиана времени до развития первого эпизода диареи составляла от 6 до 8 дней, медиана продолжительности диареи – от 9 до 12 дней для диареи 2-й степени тяжести и от 6 до 8 дней для диареи 3-й степени тяжести. Купирование диареи достигалось с помощью сопутствующей терапии такими лекарственными средствами, как лоперамид, и/или посредством коррекции дозы. Профессор И.В. Колядина подчеркнула, что, по данным исследования MONARCH-3, появление диареи не влияет на эффективность абемациклиба, но пациенток нужно предупреждать об этом НЯ и о том, что необходимо менять диету и образ жизни: постараться исключить рафинированные продукты, вызывающие газообразование и диарею, стараться есть пищу часто и маленькими порциями, обязательно увеличить прием жидкости, а при появлении первых признаков жидкого стула начать терапию лоперамидом и увеличить объем потребляемой жидкости до 2 л/сут. Если это 2-я степень диареи и она в течение суток не контролируется, то необходимо прервать терапию абемациклибом, дождаться нормализации состояния и после этого продолжить терапию. При рецидивах, персистирующем течении диареи, а также при третьей и большей степени диареи после прерывания терапии выполняют редукцию дозы на одну ступень.

Анализ НЯ в исследовании ComPLEEment-1 (IIIb фазы)

На конгрессе SABCS 2020 были представлены результаты пререгистрационного исследования III фазы ComPLEEment-1, в котором более 3 тыс. пациенток получали терапию летрозолом в комбинации с рибоциклибом в 1-й линии терапии. Это достаточно большая когорта пациенток с характеристиками, максимально приближенными к клинической практике. В исследовании принимали участие пациентки как в менопаузе, так и в пременопаузе, также мужчины, были пациенты с поражениями центральной нервной системы и пациентки со статусом ECOG PS 2. Профиль безопасности рибоциклиба в исследовании ComPLEEment-1 являлся предсказуемым и управляемым. Профиль безопасности предсказуем, и можно справиться со всеми НЯ.

Когорта пациенток с метастазами в головной мозг не изучалась в рандомизированных исследованиях, но была представлена в исследовании ComPLEEment-1 (51 пациентка). В этой когорте, несмотря на коморбидность, на наличие метастазов в головной мозг, НЯ специального интереса были отмечены даже в меньшей степени, чем в общей группе. Так, на



пример, частота развития нейтропении всех степеней в этой когорте составила 66,7% (в общей группе – 74,5%), а нейтропении 3–4-й степени – 51% (в общей группе – 57,2%). Частота повышения АЛТ и АСТ была схожа в когорте пациенток с метастазами в головной мозг и общей группе. Удлинение QT-интервала было редким в обеих группах. Таким образом, профиль безопасности терапии рибоциклибом при наличии метастазов в головной мозг идентичен таковому в общей группе пациенток; частота развития НЯ (включая серьезные и фатальные) была схожа в обеих группах [31].

НЯ специального интереса развиваются в разные сроки после начала терапии (рис. 2), поэтому в первые 3 мес терапии рибоциклибом необходимо осуществлять мониторинг состояния здоровья пациентки: 1 раз в 2 нед в течение 1-го месяца терапии необходим анализ крови для определения уровня нейтрофилов; электрокардиография и контроль за удлинением QT-интервала необходимы в первые 2 мес от начала терапии; контроль уровня АЛТ и АСТ – на 3-м месяце от начала терапии [32]. Резюмируя данные по НЯ при терапии рибоциклибом, можно заключить, что мониторинг развития НЯ позволяет сохранять эффективную терапию.

Влияние редукции дозы на эффективность комбинированной терапии с иCDK4/6

Как видно из данных представленных исследований, редукция дозы при терапии иCDK4/6 требуется достаточно большому проценту пациенток (более 1/3). Профессор И.В. Колядина подчеркнула, что не следует этого бояться. По данным исследований MONALEESA-2/3/7, эффективность рибоциклиба не снижается при коррекции дозы. Медиана ВБП пациенток, для которых была выполнена редукция дозы, оказалась абсолютной такой же, как у пациенток, у которых редукция дозы не было: в исследовании MONALEESA-2 – 25,3 и 27,7 мес соответственно; в исследовании MONALEESA-7 – 27,5 и 23,8 мес соответственно [12]. Анализ результатов исследований MONALEESA-2 и MONALEESA-7 выявил также, что редукция дозы рибоциклиба не приводит к ухудшению показателей ОВ. Эти данные были представлены на ESMO-2020 [33]. Таким образом, правильно и вовремя выполненная редукция дозы рибоциклиба позволяет контролировать развитие НЯ. Алгоритмы коррекции дозы при развитии НЯ просты и эффективны, позволяют контролировать НЯ и пролонгировать эффективное лечение (см. таблицу), при этом будут достигнуты те же самые результаты, что и у пациенток без редукции дозы.

Возможности терапии иCDK4/6 у больных со статусом ECOG PS 2

Традиционно пациенты с отягощенным соматическим статусом ECOG PS 2 исключаются из рандомизированных исследований, поэтому практически нет данных по эффективности лечения иCDK4/6 у таких пациенток, возможно ли оно вообще, необходим ли какой-то особый мониторинг за лечением этих пациенток. В исследовании ComPLEEment-1 были включены 112 пациенток со статусом ECOG PS 2, причем 77 пациенток имели ECOG PS 2 с висцеральными метастазами, а еще в 49% случаев – пациентки старше 65 лет. В целом если сравнить

Модификация дозы рибоциклиба в случае возникновения НЯ [34] Modification of ribociclib dose in case of adverse events [34]					
	Медиана времени до развития/разрешения	Не корректировать дозу	Приостановить терапию и возобновить в той же дозе	Приостановить терапию и снизить дозу до следующего уровня*	Отменить терапию
Нейтропения	16 дней (степень 2–4)/15 дней	Степень 1 или 2 АЧН 1000/мм ³ – < нижняя граница нормы Степень 2	Степень 3 (1-й случай) АЧН 500–<1000/мм ³ Возобновить после снижения до степени ≤2	Степень 3 (повторно) АЧН 1000/мм ³ – < нижняя граница нормы Степень 3 (фебрильная**) Степень 4 АЧН <500/мм ³ Возобновить после снижения до степени ≤2	
Повышение уровня АСТ/АЛТ	57 дней (степень >3)/24 дня (норма или степень <2)	Степень 1 (>ВГН – 3×ВГН) Степень 2 (>3 до 5×ВГН при исходной оценке [†])	Степень 2 (>3 до 5×ВГН), если исходно была степень <2 (1-й случай) Возобновить после восстановления до исходного или меньшего уровня	Степень 2 (>3 до 5×ВГН), если исходно была степень <2 (повторно) Возобновить после восстановления до исходного или меньшего уровня	Степень 3 (>5 до 20×ВГН) [повторно] Степень 4 (>20×ВГН) АЛТ/АСТ >3×ВГН с уровнем общего билирубина >2×ВГН, независимо от исходной тяжести, в отсутствие холестаза
Удлинение интервала QT	15 дней/-			QTcF >481 мс QTcF >500 мс Возобновить после уменьшения интервала QTcF >481 мс	QTcF >500 мс или изменение на >60 мс по сравнению с исходным в комбинации с пируэтной тахикардией, полиморфной желудочковой тахикардией или жалобами, или признаками, указывающими на серьезную аритмию
Другие проявления токсичности##		Степень 1 или 2 ^{##}	Степень 3 (1-й случай) Возобновить после восстановления до степени ≤1	Степень 3 (повторно) Возобновить после восстановления до степени ≤1	Степень 4

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы, QTcF – скорректированный интервал QT по формуле Fridericia, АЧН – абсолютное число нейтрофилов. Если требуется снижение дозы ниже 200 мг, следует отменить терапию. Нейтропения степени 3 с однократным эпизодом лихорадки >38°C (или >38°C в течение более 1 ч, и/или с сопутствующей инфекцией). *Без повышения уровня общего билирубина >2×ВГН. **Инструкция по применению препарата Риссарг, ЛП-004670 от 26.08.2020. Режим доступа: <https://grls.rosrninzdrav.ru/> Ссылка активна на 18.10.2020. [†]Исходная оценка = до начала терапии. ^{##}За исключением нейтропении, гепатотоксичности и удлинения интервала QT. Начать адекватное медицинское лечение и мониторинг по клиническим показаниям.

результаты лечения, то бессобытийная выживаемость была несколько хуже в группах со статусом ECOG PS 2 и ECOG PS 2 + висцеральные метастазы по сравнению с общей когортой. Медиана ВВП в общей когорте составила 27,1 мес, в группе ECOG PS 2 – 19,5 мес, в группе ECOG PS 2 + висцеральные метастазы – 18,8 мес. При этом уровень объективного ответа был достаточно высок у этих групп (43,6, 33,8 и 37,3% соответственно). Уровень клинической эффективности – 69,1, 58,8 и 57,6% соответственно. Профессор И.В. Колядина отметила, что эти данные не позволяют отказывать когорте пациентов со статусом ECOG PS 2 в таком высокоэффективном лечении.

Безопасность лечения пациенток со статусом ECOG PS 2 подробно изучена в исследовании ComPLEEment-1. Установлено, что частота развития НЯ, в том числе приведших к прерыванию терапии и редукции дозы, не зависела от статуса ECOG и была идентична в различных группах. Частота развития серьезных НЯ была выше у больных со статусом ECOG PS 2 (13% против 6,3%). Но частота фатальных НЯ была низка во всех группах (около 1%) и не зависела от статуса ECOG.

Терапия иCDK4/6 не привела к летальным осложнениям, поэтому когорта пациенток со статусом ECOG PS 2 – это та категория пациенток, которая может получать высокоэффективную терапию. Профессор И.В. Колядина отметила, что на это, конечно, требуются смелость, тщательный мониторинг таких пациентов, но результаты лечения (высокие значения ВВП и достаточно неплохой уровень переносимости терапии) очень обнадеживают.

Сохранение высокого качества жизни при терапии иCDK4/6

Очень важно, чтобы качество жизни пациентов стало как минимум не хуже на высокоэффективной терапии, а как максимум – улучшилось. Исследование MONALEESA-7, в котором рибоциклиб применялся в комбинации с эндокринной терапией у пациенток в пременопаузе, стало первым исследованием, убедительно показавшим сохранение высокого качества жизни пациенток [35]. Доказано, что время до ухудшения качества жизни было существенно дольше в группе комбинированной терапии с рибоциклибом по сравнению с группой плацебо (35,8 мес против 23,3 мес). Причиной этого профессор И.В. Колядина назвала то, что терапия рибоциклибом обеспечивала более долгий контроль над болезнью, пациентки дольше жили без прогрессирования и смерти. Исследование MONALEESA-7 стало единственным, которое от экспертов ABC5 получило максимальные 5 баллов за доказательность эффективности ВВП, ОВ и доказательство улучшения качества жизни на комбинированной терапии с рибоциклибом.

На конгрессе ESMO-2020 представлен суммарный анализ трех исследований MONALEESA-2/3/7. В этом анализе было показано, что терапия рибоциклибом в комбинации с ИА или фулвестрантом позволяет не просто сохранить высокое качество жизни, но и, несмотря на серьезность профиля НЯ, не ухудшить самочувствие пациенток. Уровень слабости и физических функций был не хуже, чем у пациенток на моноэндокринотерапии, при этом ментальное здоровье и эмоциональ-

ное состояние были лучше на терапии с рибоциклибом. А ментальное здоровье является важным компонентом оценки качества жизни, заключила профессор И.В. Колядина.

Заключение

иCDK4/6 – это новый класс высокоэффективных агентов для лечения HR+ HER2- мРМЖ, для которых характерен мощный и быстрый цитостатический эффект, основанный на остановке клеточного цикла в опухоли, что приводит к существенному выигрышу в ВБП для всех представителей этого класса (палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба).

Профиль НЯ при терапии иCDK4/6 хорошо изучен и управляем. Благодаря грамотному мониторингу можно снизить риск развития НЯ и провести необходимую модификацию дозы, что позволяет сохранить высокоэффективную терапию

большинству пациентов. Однако только для рибоциклиба в настоящее время доказан убедительный выигрыш в увеличении ОВ для всех когорт больных (в менопаузе, менопаузе, а также у мужчин), с любым эндокринным агентом (тамоксифен, ИА, фулвестрант) в качестве терапии 1 и 2-й линии, в том числе и у больных с редукцией дозы.

По мнению профессора И.В. Колядиной, терапия иCDK4/6 – это и есть то самое лучшее, что существует сейчас для лечения люминального HER2- РМЖ. Лечение, которое приводит к существенному выигрышу во всех показателях: в ВБП, объективном ответе, ОВ. И при этом благодаря тщательному мониторингу, благодаря предсказуемости и хорошей изученности профиля НЯ на сегодняшний момент удается сохранить терапию тотальному большинству пациенток и добиться высоких результатов лечения.

Литература/References

- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 514–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149
- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (4): 307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (7): 1541–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахадзоевой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shahzadava. Moscow: MNI OI them. PA Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020 (in Russian)].
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36 (24): 2465–72. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909
- Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (7): 904–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *SABCS 2020*; abstr P02-04.
- Yardley DA, Nusch A, Yap YS, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML)-3 and -7 trials. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl. 15): abstr 1054. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054
- De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al. Updated results from the phase IIIb complement-1 study of ribociclib (RIB) plus letrozole (LET) in the treatment of HR+, HER2-advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2020; 38(Suppl. 15): abstr 1055. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1055
- Cottu PH, Ring A, Marchetti P, et al. 333P. Ribociclib (RIB) + letrozole (LET) in subgroups of special clinical interest with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Subgroup analysis from the ComplEment-1 trial. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S379–S380. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.435
- Razek HA, Cottu P, Ring A, et al. Ribociclib + letrozole in premenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Subgroup analysis of the phase IIIb ComplEment-1 trial. *SABCS 2020*; abstr P510–10.
- Beck JT, Neven P, Sohn J, et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with ≥1 dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Cancer Res* 2018; 79 (Suppl. 4): abstr P6-18-06-P6-18-06. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-06
- Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (4): C19–24. DOI: 10.1530/ERC-11-0112
- Knudsen ES, Witkiewicz AK. The strange case of CDK4/6 inhibitors: mechanisms, resistance, and combination strategies. *Trends Cancer* 2017; 3 (1): 39–55. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.11.006
- Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 17 (2): 93–115. DOI: 10.1038/nrc.2016.138
- Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 321–30. DOI: 10.2147/DDDT.S137783
- Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (13): 3251–62. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3157
- Kim S, Tiedt R, Loo A, et al. The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. *Oncotarget* 2018; 9 (81): 35226–40. DOI: 10.18632/oncotarget.26215
- Rossi V, Berchialli P, Giannarelli D, et al. Should all patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer receive CDK 4/6 inhibitor as first-line based therapy? A network meta-analysis of data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT trials. *Cancers* 2019; 11(11): 1661. DOI: 10.3390/cancers11111661
- Finn RS, Martin M, Ruqo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (20): 1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (4): 425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
- Palbociclib PI.
- Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *The Oncologist* 2016; 21 (10): 1165–75. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0097
- Ettl J, Im S-A, Ro J, et al. Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. *Breast Cancer Res* 2020; 22: 27. DOI: 10.1186/s13058-020-01263-0
- Schwartzberg L, Kanakamedala H, Thuerigen A, et al. 332P. Treatment-emergent (TE) neutropenia and related hospitalizations and medication discontinuations in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) treated with palbociclib (PAL) or ribociclib (RIB): A real-world analysis. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S379. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.434
- Dickler MN, Tolaney SM, Ruqo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (17): 5218–4. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0754
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPI Breast Cancer* 2019; 5 (1). DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35 (25): 2875–84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (32): 3638–46. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155
- Lu J, Cottu P, Martin M, et al. Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Expanded safety analysis of the phase IIIb ComplEment-1 trial. *SABCS 2020*; abstr P510-05.
- Cottu P, De Laurentiis M, Marchetti P, et al. Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and central nervous system metastases: Subgroup analysis of the phase IIIb ComplEment-1 trial. *SABCS 2020*; abstr P514-07.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. 3552 – First-line ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 6): 1–36. DOI: 10.1093/annonc/mdw435
- De Laurentiis M, de la Cruz Merino L, Hart L, et al. 331P. Impact of ribociclib (RIB) dose reduction on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2L advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA (ML)-3 and -7. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S378–S379. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.433
- Hortobagyi GN, et al. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 6): abstr LBA 3552.
- Harbeck N, Franke E, Villanueva-Vazquez R, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1–8. DOI: 10.1177/1758835920943065

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток

Т.Н. Соколова¹, С.Н. Алексахина¹, Г.А. Янус^{1,2}, А.В. Султанбаев³, К.В. Меньшиков³, А.Н. Лысенко⁴, Р.А. Зуков⁵, А.В. Зюзюкина⁵, Ю.Н. Мурунова⁶, Е.И. Россоха⁷, С.Ю. Бахарев⁷, Е.А. Басова⁸, Т.А. Касмынина⁸, И.С. Шумская⁹, Я.И. Бакшун¹⁰, Х.С. Мусаева¹¹, А.И. Хасанова^{12,13}, В.Н. Дмитриев¹⁴, М.Б. Болиева¹⁵, К.Х. Гадзаова¹⁵, О.Л. Петренко¹⁶, Д.А. Максимов¹⁷, В.И. Владимиров¹⁸, В.Е. Гольдберг¹⁹, Н.О. Попова¹⁹, М.В. Кибишева²⁰, З.М. Хамгоков²⁰, А.Е. Васильев²¹, А.Г. Иевлева^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁴ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

⁶БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия;

⁷КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

⁸ОГБУЗ «Онкологический диспансер», Биробиджан, Россия;

⁹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;

¹⁰ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;

¹¹ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Грозный, Россия;

¹²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;

¹³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

¹⁴ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ, Россия;

¹⁶ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», Калининград, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

¹⁸ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», Пятигорск, Россия;

¹⁹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

²⁰ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

²¹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Соколова Татьяна Николаевна – мл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: stretanya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0537-7478

Алексахина Светлана Николаевна – канд. биол. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: abyshevasy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2149-7728

Янус Григорий Аркадьевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: octavedoctor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9844-4536

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог ГАУЗ РКОД. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Лысенко Анна Николаевна – врач-онколог ГБУЗ СК СККОД. E-mail: anyutadoctor@yandex.ru

Зуков Руслан Александрович – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7210-3020

Зюзюкина Елена Владимировна – канд. мед. наук, ассистент, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: alena-vz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6758-4800

Мурунова Юлия Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог БУ СОКБ. E-mail: murunovayn@surgutokb.ru; ORCID: 0000-0003-0299-980X

Россоха Елена Ивановна – канд. мед. наук, зав. отд-нием дневного стационара, науч. сотр. филиала НИИ онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. отд-нием дневного стационара КГБУЗ АКЮД. E-mail: rossokha_e@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5303-3012

Tatiana N. Sokolova – Research Assistant, Petrov Institute of Oncology. E-mail: stretanya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0537-7478

Svetlana N. Aleksakhina – Cand. Sci. (Biol.), Petrov Institute of Oncology. E-mail: abyshevasy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2149-7728

Grigoriy A. Yanus – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Petrov Institute of Oncology. E-mail: octavedoctor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9844-4536

Aleksandr V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Anna N. Lysenko – oncologist, Regional Oncology Dispensary. E-mail: anyutadoctor@yandex.ru

Ruslan A. Zukov – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7210-3020

Alena V. Zyuzukina – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: alena-vz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6758-4800

Yulia N. Murunova – Cand. Sci. (Med.), Surgut Regional Hospital. E-mail: murunovayn@surgutokb.ru; ORCID: 0000-0003-0299-980X

Elena I. Rossokha – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Department Head, Altai Regional Oncological Dispensary. E-mail: rossokha_e@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5303-3012

Аннотация

Актуальность. Мутации в гене PIK3CA относятся к наиболее частым генетическим повреждениям при эстроген-рецептор-(ER)-позитивном раке молочной железы (РМЖ). Детекция мутаций PIK3CA приобрела особую значимость после недавнего внедрения в практику ингибитора PI3K алпелисиба. Частота и спектр обнаруживаемых соматических дефектов PIK3CA зависят от особенностей включенных в анализ случаев, в том числе распределения гистологических и экспрессионных вариантов опухолей, возрастного и даже этнического состава изучаемой группы.

Цель. Характеристика частоты и спектра мутаций PIK3CA у российских пациенток с РМЖ.

Материалы и методы. Присутствие мутаций в 7, 9 и 20-м экзонах гена PIK3CA определено в выборке из 206 случаев распространенного ER+/HER2- РМЖ. Для поиска мутаций использовалась комбинация плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением, аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) и цифровой капельной ПЦР.

Результаты. Мутации в гене PIK3CA детектированы в 62/206 (30%) случаев. Примечательно, что абсолютное большинство выявленных повреждений (59/62, 95%) представлено всего тремя частыми разновидностями миссенс-замен: p.E542K, p.E545K и p.H1047R. При анализе клинико-морфологических характеристик обнаружены тенденции к ассоциации мутаций PIK3CA со старшим возрастом и более частым метастатическим поражением легких.

Заключение. Информация о частоте и спектре соматических aberrаций PIK3CA может быть применена при организации молекулярно-генетического тестирования больных РМЖ и использовании ингибиторов PI3K в нашей популяции.

Ключевые слова: рак молочной железы, мутации, PIK3CA, алпелисиб

Для цитирования: Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Лысенко А.Н., Зуков Р.А., Зюсюкина А.В., Мурунова Ю.Н., Россоха Е.И., Бахарев С.Ю., Басова Е.А., Касмынина Т.А., Шумская И.С., Бакшун Я.И., Мусаева Х.С., Хасанова А.И., Дмитриев В.Н., Болиева М.Б., Гадзаова К.Х., Петренко О.Л., Максимов Д.А., Владимиров В.И., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Кибишева М.В., Хамгоков З.М., Васильев А.Е., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 61–67. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744

Бахарев Сергей Юрьевич – зав. отд.-нием патологической анатомии КГБУЗ АКОД.
E-mail: bachero@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0429-8804

Басова Елена Анатольевна – глав. врач ОГБУЗ «Онкологический диспансер».
E-mail: basova_elena68@mail.ru

Касмынина Татьяна Александровна – врач-онколог ОГБУЗ «Онкологический диспансер»

Шумская Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ НО НОКОД.
E-mail: medicanns@mail.ru

Бакшун Яна Игоревна – врач-онколог ОГБУЗ КОД. E-mail: mikobacteria@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-8584-6299

Мусаева Хеди Салмановна – врач-онколог ГБУ РОД. E-mail: musaeva.onco@mail.ru

Хасанова Альфия Ирековна – канд. мед. наук, врач-онколог, ГАУЗ РКОД, Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО КФУ.
E-mail: haalfy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4880-4353

Дмитриев Вадим Николаевич – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд.-нием химиотерапии ОГБУЗ БОД. E-mail: vadd@mail.ru

Болиева Марина Борисовна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: marina-bolieva1985@mail.ru

Гадзаова Кристина Хасановна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: lady.onko@yandex.ru

Петренко Олег Леонидович – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ КО ЦГКБ.
E-mail: Petrenko-oleg78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6482-1698

Максимов Дмитрий Анатольевич – врач-онколог, зав. хирургическим отд.-нием №4 ГБУЗ ТОКОД. E-mail: dr.maksimovda@mail.ru

Владимиров Владимир Иванович – д-р мед. наук, врач-онколог ГБУЗ СК ПМОД.
E-mail: vladvlad@megalog.ru; ORCID: 0000-0002-7375-8950

Гольдберг Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир. НИИ онкологии по научной и лечебной работе, зав. отд.-нием химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ ТНИМЦ.
E-mail: goldbergve@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4753-5283

Попова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: popova75tomsk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5294-778X

Кибишева Марианна Владимировна – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер».
E-mail: zareta.alix@yandex.ru

Хамгоков Заур Магомедович – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер».
E-mail: zaur0779@inbox.ru

Васильев Алексей Евгеньевич – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ ООКОД.
E-mail: orenonco.vasiliev@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0385-6798

Иевлева Аглая Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», доц. ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: aglayai@inbox.ru;
ORCID: 0000-0001-5454-5186

Имянитов Евгений Наумович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», зав. каф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ.
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; ORCID: 0000-0003-4529-7891

Sergey Y. Bakharev – Head of the Department of Pathological Anatomy, Altai Regional Oncological Dispensary. E-mail: bachero@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0429-8804

Elena A. Basova – chief physician, Oncology Dispensary. E-mail: basova_elena68@mail.ru

Tatiana A. Kasmyнина – oncologist, Oncology Dispensary

Irina S. Shumskaya – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: medicanns@mail.ru

Yana I. Bakshun – oncologist, Cancer Hospital. E-mail: mikobacteria@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-8584-6299

Khedi S. Musaeva – oncologist, Republican Oncology Dispensary. E-mail: musaeva.onco@mail.ru

Alfia I. Khasanova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republic Clinical Oncology Dispensary, Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan Federal University.
E-mail: haalfy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4880-4353

Vadim N. Dmitriev – D. Sci. (Med.), Belgorod Oncology Dispensary. E-mail: vadd@mail.ru

Marina B. Bolieva – oncologist, Republican Oncology Dispensary.
E-mail: marina-bolieva1985@mail.ru

Christina H. Gadzaova – oncologist, Republican Oncology Dispensary.
E-mail: lady.onko@yandex.ru

Oleg L. Petrenko – Cand. Sci. (Med.), Kaliningrad Regional Clinical Hospital.
E-mail: Petrenko-oleg78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6482-1698

Dmitriy A. Maksimov – oncologist, Head of the Surgical Department, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary. E-mail: dr.maksimovda@mail.ru

Vladimir I. Vladimirov – D. Sci. (Med.), Pyatigorsk Oncology Dispensary.
E-mail: vladvlad@megalog.ru; ORCID: 0000-0002-7375-8950

Viktor E. Goldberg – D. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center.
E-mail: goldbergve@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4753-5283

Nataliya O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center.
E-mail: popova75tomsk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5294-778X

Marianna V. Kibisheva – oncologist, Oncology Dispensary. E-mail: zareta.alix@yandex.ru

Zaur M. Khamgovov – oncologist, Oncology Dispensary. E-mail: zaur0779@inbox.ru

Alexey E. Vasilyev – oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: orenonco.vasiliev@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0385-6798

Aglaya G. Iyevleva – Cand. Sci. (Med.), Petrov Institute of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: aglayai@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-5454-5186

Evgeny N. Imyanitov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Petrov Institute of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru;
ORCID: 0000-0003-4529-7891

The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia

Tatiana N. Sokolova^{✉1}, Svetlana N. Aleksakhina¹, Grigoriy A. Yanus^{1,2}, Aleksandr V. Sultanbaev³, Konstantin V. Menshikov³, Anna N. Lysenko⁴, Ruslan A. Zukov⁵, Alena V. Zyuzukina⁵, Yulia N. Murunova⁶, Elena I. Rossokha⁷, Sergey Y. Bakharev⁷, Elena A. Basova⁸, Tatiana A. Kasmynina⁸, Irina S. Shumskaya⁹, Yana I. Bakshun¹⁰, Khedi S. Musaeva¹¹, Alfia I. Khasanova^{12,13}, Vadim N. Dmitriev¹⁴, Marina B. Bolieva¹⁵, Christina H. Gadzaova¹⁵, Oleg L. Petrenko¹⁶, Dmitriy A. Maksimov¹⁷, Vladimir I. Vladimirov¹⁸, Viktor E. Goldberg¹⁹, Nataliya O. Popova¹⁹, Marianna V. Kibisheva²⁰, Zaur M. Khamgokov²⁰, Alexey E. Vasilyev²¹, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Evgeny N. Imyanitov^{1,2}

¹Petrov Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

⁴Regional Oncology Dispensary, Stavropol, Russia;

⁵Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

⁶Surgut Regional Hospital, Surgut, Russia;

⁷Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

⁸Oncology Dispensary, Birobidzhan, Russia;

⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁰Cancer Hospital, Kostroma, Russia;

¹¹Republican Oncology Dispensary, Groznyi, Russia;

¹²Sigal Republic Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia;

¹³Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan Federal University, Kazan, Russia;

¹⁴Belgorod Oncology Dispensary, Belgorod, Russia;

¹⁵Republican Oncology Dispensary, Vladikavkaz, Russia;

¹⁶Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia;

¹⁷Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia;

¹⁸Pyatigorsk Oncology Dispensary, Pyatigorsk, Russia;

¹⁹Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

²⁰Oncology Dispensary, Nalchik, Russia;

²¹Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russia

Abstract

Relevance. PIK3CA belongs to the top three most frequently mutated genes in breast cancer (BC), especially in estrogen receptor (ER) positive, HER2 negative BC subtype. With an approval of selective PI3K-alpha inhibitor, alpelisib, this alteration has become actionable in ER+HER2- tumors. The frequency and spectrum of PIK3CA alterations in various cohorts is affected by a number of factors, including the distribution of BC expression subtypes, histological types, patient age, and even ethnicity.

Aim. Aim of the current study was to characterize the frequency and spectrum of PIK3CA alterations in Russian BC patients.

Materials and methods. The analysis of PIK3CA exon 7, 9 and 20 mutations was performed in a cohort of Russian ER+HER2- BC patients by a combination of high-resolution melting analysis, allele-specific PCR, and digital droplet PCR.

Results. PIK3CA lesions were identified in 62/206 (30%) patients. Noteworthy, 59/62 (95%) of the identified variants were represented by the three most common p.E542K, p.E545K, and p.H1047R substitutions. The analysis of clinical and morphological characteristics revealed the trends towards association of PIK3CA mutations with older age and more frequent metastatic lung involvement.

Conclusion. The obtained data on the frequency and spectrum of PIK3CA somatic aberrations can be helpful when organizing molecular genetic testing of breast cancer patients and using PI3K inhibitors in Russian population.

Keywords: breast cancer, mutations, PIK3CA, alpelisib

For citation: Sokolova TN, Aleksakhina SN, Yanus GA, Sultanbaev AV, Menshikov KV, Lysenko AN, Zukov RA, Zyuzukina AV, Murunova YuN, Rossokha EI, Bakharev SY, Basova EA, Kasmynina TA, Shumskaya IS, Bakshun YaI, Musaeva KS, Khasanova AI, Dmitriev VN, Bolieva MB, Gadzaova CH, Petrenko OL, Maksimov DA, Vladimirov VI, Goldberg VE, Popova NO, Kibisheva MV, Khamgokov ZM, Vasilyev AE, Iyevleva AG, Imyanitov EN. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 61–67. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744

Введение

В 2020 г. впервые рак молочной железы (PMЖ) занял 1-е место по распространенности среди злокачественных опухолей человека во всем мире [1, 2]. Несмотря на то, что на момент диагноза менее 10% случаев PMЖ имеют отдаленные метастазы, распространенный PMЖ остается одной из ведущих причин смертности от рака у женщин. В течение последнего десятилетия разработаны новые эффективные подходы к терапии всех основных разновидностей PMЖ: внедрены ингибиторы PARP для BRCA-ассоциированного рака и/или PMЖ с дефицитом гомологичной репарации ДНК; новые анти-HER2-препараты для HER2-положительных новообразований; комбинация эндокринной терапии и эверолимуса или ингибиторов CDK4/6 для распространенных эстроген-рецептор-(ER)-позитивных PMЖ [3]. Значимым событием в этой области стал недавний успех исследования SOLAR-1, которое продемонстрировало преимущество добавления селективного ингибитора изоформы PI3K- α , алпелисиба, к стандартной гормональной терапии ER+/HER2-PIK3CA-мутированного распространенного PMЖ, в том числе после прогрессирования на схемах, включающих ингибиторы CDK4/6 [4]. Более того, доклинические и ранние клинические исследования свидетельствуют об эффекте ингибиторов PI3K не только при ER-позитивных карциномах, но и при других категориях PMЖ [5, 6].

Ген PIK3CA кодирует каталитическую субъединицу p110- α киназы PI3K. Нарушения онкогенного сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR встречаются практически при всех злокачественных новообразованиях человека, а соматические мутации PIK3CA выявляются примерно в 1/3 опухолей молочной железы [7–9]. Повреждения PIK3CA приводят к разнообразным функциональным последствиям, например, влияют на пролиферацию и выживаемость клеток, метаболические особенности, иммуногенность, предпочтительные зоны метастазирования и даже специфические паттерны роста опухоли, которые можно определить радиологически [10–14]. Мутации PIK3CA являются наиболее частым генетическим дефектом при ER+/HER2- PMЖ (28–47%); при этом они реже встречаются при HER2-позитивных (22–40%) и трижды негативных опухолях (8–18%) [5, 7, 15–17]. Генетические повреждения PIK3CA чаще обнаруживаются в более старшем возрасте [18], и их частота варьирует в разных популяциях [19, 20].

Влияние мутаций PIK3CA на прогноз заболевания неоднозначно. На ранних стадиях PMЖ они, вероятно, являются маркером хорошего прогноза, тогда как при распространенных опухолях связаны с резистентностью к химиотерапии и

сниженной выживаемостью [21, 22]. В то же время показано, что мутации PIK3CA ассоциируются с большей продолжительностью жизни при метастатических трижды негативных карциномах, что может быть связано с обогащением этой группы бывшими люминальными опухолями, утратившими экспрессию ER в результате эндокринной терапии [23]. При HER2-позитивном PMЖ генетические нарушения PIK3CA коррелируют с устойчивостью к цитостатической и таргетной терапии [21, 24, 25].

Большая часть повреждений PIK3CA (70–90%) локализуется в нескольких «горячих точках» мутагенеза: в позициях C420 в экзоне 7 (C2-домен); E542, E545 и Q546 в экзоне 9 (спиральный домен) и H1047 в экзоне 20 (киназный домен). Чаще всего встречаются замены p.E542K, p.E545K и p.H1047R [17]. Мутации, затрагивающие разные домены, имеют неодинаковые функциональные последствия и поэтому могут по-разному влиять на биологические свойства опухоли [9]. Так, повреждения в спиральном домене чаще обнаруживаются в дольковых хорошо дифференцированных карциномах, относящихся к люминальному А экспрессионному варианту, в то время как мутации в киназном домене преобладают в других подгруппах PMЖ [26–28].

Необходимо отметить, что в ключевом исследовании SOLAR-1 для детекции мутаций PIK3CA использовался имеющий статус сопутствующей диагностики набор PIK3CA RGQ PCR Kit, который обнаруживает только 11 наиболее частых вариантов мутаций PIK3CA [4]. Такой подход к генотипированию может «упускать» до 25% менее распространенных мутаций [17]. В настоящее время функциональное и прогностическое значение редких мутаций PIK3CA активно изучается [29]. Для мутаций PIK3CA характерна пространственно-временная гетерогенность. Так, иногда отмечают несоответствие статуса PIK3CA между первичной опухолью и метастатическими поражениями, а также отличия в частоте мутантного аллеля в различных участках первичной опухоли [30]. При прогрессировании опухоли клеточный клон с мутациями PIK3CA может перестать детектироваться, а затем снова появиться в том случае, если активация PIK3CA придает новообразованию лекарственную устойчивость [31, 32]. Подобная гетерогенность делает тестирование PIK3CA технически сложным и может потребовать повторения генетического анализа в процессе лечения.

В нашем исследовании выполнен систематический анализ соматических мутаций PIK3CA при распространенном ER+HER2- PMЖ у российских пациенток.

Таблица 1. Методы детекции мутаций в гене PIK3CA
Table 1. Mutation detection methods in the PIK3CA gene

Метод	Последовательности праймеров и меток	Состав ПЦР-смеси	Условия реакции, оборудование
Плавление ПЦР-продукта с высоким разрешением (high resolution melting analysis)	PIK3CAex7F: tgttgaatttctcttgggg PIK3CAex7R: actggccaaagattcaaagc PIK3CAex9F: ctagagacaatgaatgaaggaa PIK3CAex9R: cattttgacacttactctgtgac PIK3CAex20F: ttgcatacattcgaagaacc PIK3CAex20R: tgctgtttaattgtgtggaaga	1 μ л ДНК, 0,75 у ДНК-полимеразы hot-start, 1X ПЦР-буфер (pH 8,3), 2,5 mM MgCl ₂ , 1X EvaGreen, 200 μ М дНТФ, 0,3 μ М праймеров в общем объеме 20 μ л	45 ПЦР-циклов: 95°C – 15 с, 60°C – 30 с, 72°C – 30 с, высокоразрешающее плавление ДНК; CFX96 Thermal Cycler (Bio-Rad); CEQ 8000 (Beckman-Coulter, USA)
АС-ПЦР (мутации PIK3CA p.E542K, p.E545K, p.H1047R, p.H1047L, p.H1047Y)	PIK3CA_E542Kwt: tttctcctgctcagtgattc PIK3CA_E542Kmut: tttctcctgctcagtgattt PIK3CA_E542com: tctgtaaatcatctgtgaaacc PIK3CA_E545Kwt: atagaaaaattttctctgctc PIK3CA_E545Kmut: atagaaaaattttctctgctt PIK3CA_E545com: ggaaaaaatagacaagaagac PIK3CA_H1047wt: tgttgaccagccaccttgat PIK3CA_H1047R: tgttgaccagccaccttgac PIK3CA_H1047L: tgttgaccagccaccttgaa PIK3CA_H1047Y: gttgaccagccaccttgata PIK3CA_H1047com: ctggaatgccagaactacaat	1 μ л ДНК, 0,75 у ДНК-полимеразы hot-start, 1X ПЦР-буфер (pH 8,3), 2,5 mM MgCl ₂ , 0,2X Sybr Green, 200 μ М дНТФ, 0,3 μ М праймеров в общем объеме 20 μ л	45 ПЦР-циклов: 95°C – 15 с, 60°C – 30 с, 72°C – 30 с, плавление ДНК; CFX96 Thermal Cycler (Bio-Rad)
Цифровая капельная ПЦР (digital droplet PCR)	Набор Bio-Rad PrimePCR ddPCR Mutation detection assays (Bio-Rad) для мутаций PIK3CA p.E542K, p.E545K и p.H1047R	В соответствии с рекомендациями производителя набора	В соответствии с рекомендациями производителя набора; оборудование QX100 droplet digital PCR system (Bio-Rad)

Таблица 2. Клинико-морфологические характеристики исследованной выборки РМЖ
Table 2. Clinical and morphological characteristics of the BC sample studied

Характеристика	PIK3CA WT (n=144)	PIK3CA MUT(n=62)	Значение p (PIK3CA WT vs MUT)	PIK3CA MUT (экзон 9, n=21)	PIK3CA MUT (экзон 20, n=41)	Значение p (мутации в экзоне 9 vs мутации в экзоне 20)
Возраст (медиана, диапазон)	53 (27–77)	59 (31–74)	0,184	61 (31–72)	58 (37–74)	0,897
Гистологический тип						
Протоковый рак (n=48)	35 (73%)	13 (27%)	0,237 (Протоковый vs дольковый)	4 (31%)	9 (69%)	1,000 (Протоковый vs дольковый)
Дольковый рак (n=18)	10 (56%)	8 (44%)		2 (25%)	6 (85%)	
Другие (n=7)	6 (86%)	1 (14%)		1 (100%)	0 (0%)	
ND (n=133)	93 (70%)	40 (30%)		14 (35%)	26 (65%)	
Размер первичной опухоли (T)						
T1 (n=26)	18 (69%)	8 (31%)	1,000 (T1–T2 vs T3–T4)	3 (38%)	5 (62%)	0,094 (T1–T2 vs T3–T4)
T2 (n=71)	47 (66%)	24 (34%)		11 (46%)	13 (54%)	
T3 (n=14)	12 (76%)	2 (14%)		0 (0%)	2 (100%)	
T4 (n=32)	21 (66%)	11 (34%)		2 (18%)	9 (82%)	
ND (n=63)	46 (73%)	17 (27%)		5 (29%)	12 (71%)	
Вовлеченность лимфоузлов (N)						
N0 (n=29)	21 (72%)	8 (28%)	0,659 (N0 vs N1–N3)	3 (38%)	5 (62%)	1,000 (N0 vs N1–N3)
N1 (n=52)	39 (75%)	13 (25%)		6 (46%)	7 (54%)	
N2 (n=29)	19 (66%)	10 (34%)		3 (30%)	7 (70%)	
N3 (n=31)	17 (55%)	14 (45%)		4 (29%)	10 (71%)	
ND (n=65)	48 (74%)	17 (26%)		5 (29%)	12 (71%)	
Стадия заболевания						
I (n=9)	7 (78%)	2 (22%)	1,000 (I–II vs III–IV)	0 (0%)	2 (100%)	0,211 (I–II vs III–IV)
II (n=51)	35 (69%)	16 (31%)		9 (56%)	7 (44%)	
III (n=65)	43 (66%)	22 (34%)		7 (32%)	15 (68%)	
IV (n=25)	18 (72%)	7 (28%)		1 (14%)	6 (86%)	
Неизвестно (n=56)	41 (73%)	15 (27%)		4 (27%)	11 (73%)	
Рекуррентный/первично-метастатический рак						
Рекуррентный (n=181)	126 (70%)	55 (30%)	1,000 (Рекуррентный vs первично-метастатический)	20 (37%)	35 (63%)	0,405 (рекуррентный vs первично-метастатический)
ВДП <1 года (n=49)	34 (69%)	15 (31%)		6 (40%)	9 (60%)	
ВДП 1–3 года (n=33)	23 (70%)	10 (30%)		4 (40%)	6 (60%)	
ВДП 3–5 лет (n=6)	5 (83%)	1 (17%)		0 (0%)	1 (100%)	
ВДП >5 лет (n=22)	16 (73%)	6 (27%)		2 (33%)	4 (67%)	
ND (n=71)	48 (68%)	23 (32%)		8 (35%)	15 (65%)	
Первично-метастатический рак (n=25)	18 (72%)	7 (28%)	1,000 (ВДП менее или более 5 лет)	1 (14%)	6 (86%)	1,000 (ВДП менее или более 5 лет)
Степень дифференцировки опухоли						
G1 (n=1)	1 (100%)	0 (0%)	0,676 (G1–G2 vs G3)	0 (0%)	0 (0%)	1,000 (G1–G2 vs G3)
G2 (n=23)	13 (57%)	10 (43%)		4 (40%)	6 (60%)	
G3 (n=8)	6 (75%)	2 (25%)		1 (50%)	1 (50%)	
ND (n=174)	124 (71%)	50 (29%)		16 (32%)	34 (68%)	
Индекс Ki67						
Низкий (<20%) (n=53)	35 (66%)	18 (34%)	0,547 (Низкий vs высокий)	6 (33%)	12 (67%)	1,000 (Низкий vs высокий)
Высокий (≥20%) (n=66)	48 (73%)	18 (27%)		7 (39%)	11 (61%)	
ND (n=87)	61 (69%)	26 (30%)		8 (31%)	18 (69%)	
Менопаузальный статус						
Пременопауза (n=41)	31 (76%)	10 (24%)	0,564 (Пре- vs постменопауза)	4 (40%)	6 (60%)	1,000 (Пре- vs постменопауза)
Постменопауза (n=149)	105 (70%)	44 (30%)		16 (36%)	28 (64%)	
Другое/ND (n=16)	8 (50%)	8 (50%)		1 (17%)	7 (83%)	
Зоны метастазирования (n=72)						
Только кости (n=22)	14 (64%)	8 (36%)	0,117 (Легкие vs другие зоны)	3 (38%)	5 (62%)	0,642 (Легкие vs другие зоны)
Только легкие (n=15)	7 (47%)	8 (53%)		2 (25%)	6 (75%)	
Только плевра (n=9)	7 (78%)	2 (22%)		1 (50%)	1 (50%)	
Только мягкие ткани (n=5)	5 (100%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Только отдаленные лимфоузлы (n=1)	1 (100%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Только печень (n=4)	3 (75%)	1 (25%)		1 (100%)	0 (0%)	
Только брюшина (n=1)	0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)	
Множественные зоны (n=15)	9 (60%)	6 (40%)		2 (33%)	4 (67%)	
Признаки наследственного рака (молодой возраст, множественные опухоли, семейный анамнез)						
Есть (n=66)	52 (79%)	14 (21%)	0,073	6 (43%)	8 (57%)	0,524
Нет или ND (n=140)	92 (66%)	48 (34%)		15 (11%)	33 (69%)	

Примечание. ВДП – время до прогрессирования, ND – нет данных, WT – опухоли без мутаций, MUT – опухоли с мутациями.

Материалы и методы

В исследование вошли 206 случаев ER+/HER2- опухолей от пациенток с распространенным РМЖ, получавших лечение в 25 разных городах России. После микродиссекции операционного или биопсийного материала ДНК из него выделялась по опубликованному ранее протоколу [33]. Генотипирование экзона 7 (фрагмент, включающий кодон 420), экзона 9 и экзона 20 PIK3CA выполнялось при помощи плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (high resolution melting analysis – HRMA). Одновременно пять наиболее распространенных мутаций (p.E542K, p.E545K, p.H1047R, p.H1047L, p.H1047Y) оценивались с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР). Если АС-ПЦР не обнаруживала мутаций при наличии аномалий в кривых плавления, образцы подвергались секвенированию по Сэнгеру. Если при АС-ПЦР наблюдался неоднозначный результат в отношении одной из трех наиболее частых замен PIK3CA (p.E542K, p.E545K или p.H1047R), образцы анализировались с помощью цифровой капельной ПЦР (digital droplet PCR, ddPCR). Последовательности праймеров и условия реакций приведены в табл. 1.

Сравнение частоты мутаций в разных подгруппах РМЖ выполнено с помощью точного критерия Фишера. U-критерий Манна–Уитни применялся для сравнения возраста на момент постановки диагноза у пациенток с различным статусом PIK3CA.

Результаты

Статус PIK3CA определен в 206 ER+/HER2- РМЖ. У 25 женщин выявлен первично метастатический РМЖ, а в 181 случае прогрессирование заболевания зафиксировано уже после постановки диагноза. Девять (6%) пациенток имели I, 51 (34%) – II, 65 (43%) – III и 25 (17%) – IV стадию заболевания на момент диагноза РМЖ. Средний возраст в когорте составлял 55 лет (от 27 до 77 лет).

Мутации PIK3CA выявлены в 62/206 (30%) случаях. Большая часть мутаций локализовалась в киназном домене (41/62, 66%), а оставшиеся повреждения – в спиральном домене гена (21/62, 34%). Самыми частыми вариантами оказались замены PIK3CA p.H1047R (40/62, 65%), p.E545K (11/62, 18%) и p.E542K (8/62, 13%). Также обнаружены три более редких мутации: p.Q546K, p.E545G и p.H1047L. Методом цифровой капельной ПЦР подтверждено присутствие мутаций в 9-м экзоне в 8 случаях и замены p.H1047R в 3 из 4 случаев с пограничными результатами, полученными с помощью АС-ПЦР.

Анализ ассоциаций между наличием, локализацией мутаций PIK3CA и клинико-морфологическими особенностями РМЖ (возраст на момент постановки диагноза, гистология опухоли, стадия, степень дифференцировки, экспрессия Ki67 и т.д.; табл. 2) не выявил каких-либо статистически значимых закономерностей. Тем не менее можно отметить, что мутации PIK3CA обнаруживались чаще у более пожилых пациенток (средний возраст составлял 53 года при отсутствии мутации и 59 лет при наличии замен PIK3CA; $p=0,184$), а также в случаях без клинических признаков наследственного РМЖ и рака яичников [48/140 (34%) против 14/66 (21%); $p=0,073$]. Частота мутации PIK3CA была несколько выше в случаях с единичными метастазами в легкое (8/15, 53%), чем в опухолях с метастазами в другие зоны (12/42, 29%; $p=0,117$). Генетические дефекты в спиральном домене PIK3CA чаще выявлялись в опухолях меньших размеров: их встречаемость достигла 4/32 (44%) в опухолях T1–T2 в сравнении с 2/13 (15%) в карциномах T3–T4 ($p=0,094$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Обсуждение

В нашей когорте РМЖ мутации в гене PIK3CA обнаружены в 30% случаев. Эти цифры согласуются с опубликованными данными о частоте повреждений PIK3CA при ER+/HER2- РМЖ (диапазон – 13–62%, среднее значение – 36%, межквартильный интервал – 31–46%) [7]. Спектр выявленных изменений PIK3CA ограничен каноническими «горячими точками» мутаций, при этом абсолютное большинство идентифицированных вариантов (59/62, 95%) пришлось всего на три замены: p.E542K, p.E545K и p.H1047R. Все они могут быть идентифицированы с помощью набора для ПЦР theascreen PIK3CA RGQ, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в качестве сопутствующей диагностики для алпелисиба. Между тем в нашей выборке в 12 случаях помимо стандартных ПЦР-тестов для подтверждения наличия мутаций пришлось использовать технологию ddPCR. Преобладание исключительно «канонических» мутаций выглядит несколько неожиданным, так как по данным других работ около 8–33% повреждений PIK3CA обычно представлены редкими вариантами, в основном сгруппированными в тех же 7, 9 и 20-м экзонах гена. Выявленный спектр мутаций может отражать соотношение различных подтипов РМЖ в нашей когорте. Опухоли, относящиеся к люминальному В экспрессионному подтипу, характеризуются меньшей частотой и разнообразием мутаций PIK3CA по сравнению с люминальными А новообразованиями [17, 27].

При использовании высокого индекса пролиферации Ki67 ($\geq 20\%$) в качестве суррогатного маркера для дифференциации люминальных А и В карцином оказалось, что в исследуемой выборке содержится не менее 66/206 (32%) случаев люминального В РМЖ.

В нашей работе обнаружена тенденция к ассоциации между мутациями PIK3CA и метастазами в легкие, о которой недавно сообщалось в исследовании L. Gerrata и соавт. (2020 г.) [14]. Также известно, что мутации PIK3CA ассоциированы со старшим возрастом [18]. Меньшую частоту повреждений PIK3CA у пациенток с признаками наследственного рака в нашей выборке, вероятно, можно объяснить увеличенной долей молодых женщин в этой подгруппе. Связь мутаций в спиральном домене гена с меньшим размером первичной опухоли описана в работе G. Paraxoinis и соавт. (2015 г.) [28].

К ограничениям выполненного исследования можно отнести неполный объем доступных клинико-морфологических данных: например, отсутствие информации об экспрессии Ki67 не позволило дифференцировать люминальный А и люминальный В экспрессионные варианты РМЖ в большей части выборки. Кроме того, проанализирована не вся кодирующая последовательность PIK3CA, и, следовательно, могли быть не обнаружены редкие соматические варианты, локализующиеся за пределами «горячих точек» мутагенеза.

Определение мутации PIK3CA в настоящее время входит в российские и международные стандарты лечения РМЖ и рекомендуется всем пациентам с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным РМЖ при обнаружении первых признаков метастазирования [34, 35].

Заключение

Полученные данные о спектре соматических aberrаций PIK3CA могут быть использованы при планировании клинических исследований ингибиторов PI3K в нашей популяции и организации молекулярно-генетического тестирования больных РМЖ. Знание о наличии мутации PIK3CA позволит планировать последующую терапию с применением таргетного препарата алпелисиб, блокирующего PI3K.

Литература/References

- Available at: <https://gco.iarc.fr/today/> Accessed: 19.02.2021.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. *Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: Cancer J Clin* 2021; 0: 1–41. DOI: 10.3322/caac.21660
- Waks AG, Winer EP. *Breast Cancer Treatment: A Review*. *JAMA* 2019; 321 (3): 288–300. DOI: 10.1001/jama.2018.19323
- André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. *Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1*. *Ann Oncol* 2021; 32 (2): 208–17. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.011
- Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, et al. *PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors*. *Breast Cancer Res* 2014; 16 (4): 406. DOI: 10.1186/s13058-014-0406-x
- Pascual J, Lim JSJ, Macpherson IR, et al. *Triplet Therapy with Palbociclib, Taselisib, and Fulvestrant in PIK3CA-Mutant Breast Cancer and Doublet Palbociclib and Taselisib in Pathway-Mutant Solid Cancers*. *Cancer Discov* 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0553
- Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, et al. *Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer*. *Int J Breast Cancer* 2020; 2020: 3759179. DOI: 10.1155/2020/3759179
- Khoury K, Tan AR, Elliott A, et al. *Prevalence of Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Pathway Alterations and Co-alteration of Other Molecular Markers in Breast Cancer*. *Front Oncol* 2020; 10: 1475. DOI: 10.3389/fonc.2020.01475
- Willis O, Choucair K, Alloghbi A, et al. *PIK3CA gene aberrancy and role in targeted therapy of solid malignancies*. *Cancer Gene Ther* 2020; 27 (9): 634–44. DOI: 10.1038/s41417-020-0164-0
- Moon WK, Chen HH, Shin SU, et al. *Evaluation of TP53/PIK3CA mutations using texture and morphology analysis on breast MRI*. *Magn Reson Imaging* 2019; 63: 60–9. DOI: 10.1016/j.mri.2019.08.026
- Sobral-Leite M, Salomon I, Opdam M, et al. *Cancer-immune interactions in ER-positive breast cancers: PI3K pathway alterations and tumor-infiltrating lymphocytes*. *Breast Cancer Res* 2019; 21 (1): 90. DOI: 10.1186/s13058-019-1176-2
- Magometschnigg H, Pinker K, Helbich T, et al. *PIK3CA Mutational Status Is Associated with High Glycolytic Activity in ER+/HER2- Early Invasive Breast Cancer: a Molecular Imaging Study Using [18F]FDG PET/CT*. *Mol Imaging Biol* 2019; 21 (5): 991–1002. DOI: 10.1007/s11307-018-01308-z
- Koundouros N, Karali E, Tripp A, et al. *Metabolic Fingerprinting Links Oncogenic PIK3CA with Enhanced Arachidonic Acid-Derived Eicosanoids*. *Cell* 2020; 181 (7): 1596–1611.e27. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.053
- Gerratana L, Davis AA, Polano M, et al. *Understanding the organ tropism of metastatic breast cancer through the combination of liquid biopsy tools*. *Eur J Cancer* 2020; 143: 147–57. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.005
- Muller KE, Marotti JD. *Genotype-phenotype associations in breast pathology: Achievements of the past quarter century*. *Breast J* 2020; 26 (6): 1123–31. DOI: 10.1111/bj.13861
- Tray N, Taff J, Singh B, et al. *Metaplastic breast cancers: Genomic profiling, mutational burden and tumor-infiltrating lymphocytes*. *Breast* 2019; 44: 29–32. DOI: 10.1016/j.breast.2018.12.010
- Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, et al. *Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer*. *Breast Cancer Res* 2020; 22 (1): 45. DOI: 10.1186/s13058-020-01284-9
- Clifton K, Luo J, Tao Y, et al. *Mutation profile differences in younger and older patients with advanced breast cancer using circulating tumor DNA (ctDNA)*. *Breast Cancer Res Treat* 2020. DOI: 10.1007/s10549-020-06019-0
- Omilian AR, Wei L, Hong CC, et al. *Somatic mutations of triple-negative breast cancer: a comparison between Black and White women*. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 182 (2): 503–9. DOI: 10.1007/s10549-020-05693-4
- Tao Z, Li T, Feng Z, et al. *Characterizations of Cancer Gene Mutations in Chinese Metastatic Breast Cancer Patients*. *Front Oncol* 2020; 10: 1023. DOI: 10.3389/fonc.2020.01023
- Loibl S, Treue D, Budczies J, et al. *Mutational Diversity and Therapy Response in Breast Cancer: A Sequencing Analysis in the Neoadjuvant GeparSepto Trial*. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (13): 3986–95. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3258
- Zardavas D, Te Marvelde L, Milne RL, et al. *Tumor PIK3CA Genotype and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer: A Pooled Analysis of Individual Patient Data*. *J Clin Oncol* 2018; 36 (10): 981–90. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.8301
- Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. *Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer*. *Ann Oncol* 2020; 31 (3): 377–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.006
- Perez EA, de Haas SL, Eiermann W, et al. *Relationship between tumor biomarkers and efficacy in MARIANNE, a phase III study of trastuzumab emtansine ± pertuzumab versus trastuzumab plus taxane in HER2-positive advanced breast cancer*. *BMC Cancer* 2019; 19 (1): 517. DOI: 10.1186/s12885-019-5687-0
- Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. *PIK3CA Mutation in the ShortHER Randomized Adjuvant Trial for Patients with Early HER2+ Breast Cancer: Association with Prognosis and Integration with PAM50 Subtype*. *Clin Cancer Res* 2020; 26 (22): 5843–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1731
- Barbareschi M, Buttitta F, Felicioni L, et al. *Different prognostic roles of mutations in the helical and kinase domains of the PIK3CA gene in breast carcinomas*. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (20): 6064–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0266
- Cancer Genome Atlas Network. *Comprehensive molecular portraits of human breast tumours*. *Nature* 2012; 490 (7418): 61–70. DOI: 10.1038/nature11412
- Papaxoinis G, Kotoula V, Alexopoulou Z, et al. *Significance of PIK3CA Mutations in Patients with Early Breast Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Study*. *PLoS One* 2015; 10 (10): e0140293. DOI: 10.1371/journal.pone.0140293
- Spangle JM, Von T, Pavlick DC, et al. *PIK3CA C-terminal frameshift mutations are novel oncogenic events that sensitize tumors to PI3K- α inhibition*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep 29; 117 (39): 24427–33. DOI: 10.1073/pnas.2000060117
- Dupont Jensen J, Laenkholm AV, Knoop A, et al. *PIK3CA mutations may be discordant between primary and corresponding metastatic disease in breast cancer*. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (4): 667–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1133
- Ang DC, Warrick AL, Shilling A, et al. *Frequent phosphatidylinositol-3-kinase mutations in proliferative breast lesions*. *Mod Pathol* 2014; 27 (5): 740–50. DOI: 10.1038/modpathol.2013.197
- O’Leary B, Cutts RJ, Liu Y, et al. *The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial*. *Cancer Discov* 2018; 8 (11): 1390–403. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0264
- Yanus GA, Belyaeva AV, Ivantsov AQ, et al. *Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients*. *Medical Oncology* 2013; 30 (3): 686.
- Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. [Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. (in Russian).]
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)*. *Ann Oncol* 2020; 31 (12): 1623–49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Анализ эффективности и безопасности терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, предлеченных ингибиторами CDK4/6 в условиях реальной российской практики

И.В. Колядина¹⁻³, Н.Р. Абидова⁴, А.А. Акопян⁴, Г.В. Антонова⁵, О.И. Арапова⁵, Э.А. Боброва⁶, Л.В. Болотина⁷, Ч.Х. Валихметова⁸, А.В. Василевская⁹, Л.Ю. Владимировна¹⁰, М.В. Волконский⁴, И.П. Ганьшина², И.Е. Гудкова¹¹, А.С. Дергунов¹², И.В. Евстигнеева¹², В.С. Егуренкова⁶, А.В. Емшанов¹³, Л.Г. Жукова⁶, Е.В. Зуева¹⁴, Е.В. Карабина¹⁵, Д.Д. Колоколов¹⁶, С.В. Кузьмичева⁶, О.А. Кучевская⁵, И.А. Луев⁴, К.С. Майстренко⁵, Е.В. Маркизова⁵, В.В. Марфуттов⁶, С.П. Медведев¹⁷, Ю.И. Мерзликина⁶, Т.А. Нерсесова¹⁴, Е.Г. Овчинникова¹⁸, С.А. Орлова¹⁹, Н.Ю. Саманева¹⁰, О.А. Стативко¹⁴, А.Э. Сторожакова¹⁰, Д.Л. Строяковский⁴, А.В. Султанбаев⁸, А.И. Текеева²⁰, Н.В. Фадеева²¹, А.Н. Фёдорова¹⁴, О.М. Шалаева²², И.А. Шангина⁵, О.Н. Широкова²³, А.Р. Шумских²⁴, М.Ж. Якубова⁹

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

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

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

⁴ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Россия;

⁷Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁹ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹¹ГБУЗ «Троицкая городская больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Троицк, Россия;

¹²ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

¹³ГБУ РО «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁴ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁵ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия;

¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁷ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия;

¹⁸ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;

¹⁹АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

²⁰ООО «Медицинский центр восстановительного лечения», Подольск, Россия;

²¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

²²ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия;

²³ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;

²⁴ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Абидова Наталия Руслановна – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: Vitt18@yandex.ru

Акопян Аршак Александрович – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: arsh.akopian@gmail.com

Антонова Галина Васильевна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: gal-antonova@mail.ru

Арапова Оксана Игоревна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: sno7@yandex.ru

Боброва Эльвира Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: bobrovaelvira@yandex.ru

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Natalia R. Abidova – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: Vitt18@yandex.ru

Arshak A. Akopyan – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: arsh.akopian@gmail.com

Galina V. Antonova – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: gal-antonova@mail.ru

Oksana I. Arapova – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: sno7@yandex.ru

Elvira A. Bobrova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: bobrovaelvira@yandex.ru

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre. E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Аннотация

Актуальность. Данные об эффективности отдельных режимов эндокринотерапии и химиотерапии (ХТ) у больных гормонорезистентным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 (CDK4/6i) лимитированы; поиск эффективного режима терапии в данной клинической ситуации является актуальной задачей клинической онкологии.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6i; сравнить результаты российского исследования и американского наблюдательного исследования EMPOWER.

Материалы и методы. В российское наблюдательное исследование включены 54 больных HR+HER2-негативным мРМЖ, которые получали лечение в 24 онкологических учреждениях (CDK4/6i; после прогрессирования – эрибулином). Медиана возраста больных составила 56 лет; 75,9% пациенток имели рецидивирующий рак, 24,1% – первично-диссеминированный РМЖ; прогрессирование на CDK4/6i в первые 6 мес терапии имели 51,9% больных, в срок от 6 до 38 мес – 48,1%; висцеральные метастазы (МТС) имели 89,1% (МТС в печень – 65,5%, МТС в легкие – 52,8%), МТС в головной мозг – 7,5% больных. Предшествующая эрибулину ХТ включала антрациклины и таксаны – в 94,4% случаев. Оценена эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6i, в том числе и в различных подгруппах, включая возраст, сайты метастазирования, полученное ранее лечение.

Результаты. Эрибулин назначался в стандартном режиме 1,4 мг/м² в 1 и 8-й дни, интервал между курсами – 21 день, число проведенных курсов ХТ эрибулином составило от 1 до 44, медиана – 8, среднее число – 10,5. При медиане наблюдения за больными 11,5 мес (от 3 до 36 мес) 30 (55,6%) пациенток продолжают терапию эрибулином в настоящее время, у 24 больных терапия отменена, причем в 22 (40,7%) случаях вследствие прогрессирования, у 2 (3,7%) – из-за непереносимой токсичности. Максимальный ответ на терапию эрибулином включал частичный ответ (в 11 случаях, 24,4%), стабилизацию заболевания (в 30 случаях, 66,7%) и прогрессирование – у 4 (8,9%) больных. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на терапии эрибулином составила 10,0 мес; 6-месячная, 1-годичная и 2-летняя ВБП составила соответственно 79,5, 44,8 и 26,5%. Терапия эрибулином была равноэффективна в различных подгруппах ($p > 0,05$) и не зависела от возраста больных, полученного ранее лечения, наличия висцеральных МТС и поражения печени. Лучший ответ на ХТ эрибулином отмечен при МТС в легкие: медиана ВБП 24 мес vs 9,1 мес; $p = 0,056$. Профиль безопасности был благоприятным; нежелательные явления отмечены у 34,5% больных, что потребовало коррекции дозы в 18,5% случаев. При медиане наблюдения 11,5 мес 92,6% больных остаются живы.

Заключение. Эрибулин продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности при гормонорезистентном HER2-негативном мРМЖ, у больных с прогрессированием на CDK4/6i.

Ключевые слова: HR+HER2-негативный мРМЖ, CDK4/6, комбинированная эндокринотерапия с ингибиторами CDK4/6, гормонорезистентность, эрибулин, эффективность химиотерапии эрибулином, безопасность химиотерапии эрибулином, висцеральные метастазы, метастазы в легкие

Для цитирования: Колядина И.В., Абидова Н.Р., Акопян А.А., Антонова Г.В., Арапова О.И., Боброва Э.А., Болотина Л.В., Валиахметова Ч.Х., Василевская А.В., Владимирова Л.Ю., Волконский М.В., Ганьшина И.П., Гудкова И.Е., Дергунов А.С., Евстигнеева И.В., Егуренкова В.С., Емшанов А.В., Жукова Л.Г., Зуева Е.В., Карабина Е.В., Колоколов Д.Д., Кузьмичева С.В., Луев И.А., Майстренко К.С., Маркизова Е.В., Марфутов В.В., Медведев С.П., Мерзликина Ю.И., Нерсесова Т.А., Овчинникова Е.Г., Орлова С.А., Саманева Н.Ю., Стативко О.А., Строяковский Д.Л., Султанбаев А.В., Текеева А.И., Фадеева Н.В., Фёдоров А.Н., Шалаева О.М., Шангина И.А., Широкова О.Н., Шумских А.Р., Якубова М.Ж. Анализ эффективности и безопасности терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, предлеченных ингибиторами CDK4/6 в условиях реальной российской практики. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 68–76.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200769

Валиахметова Чулпан Хусеновна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ РКЮД. E-mail: chvali@bk.ru

Василевская Анна Вячеславовна – зав. отд-нием химиотерапии №9 ГБУЗ МО МООД. E-mail: annavasilevs@rambler.ru

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: lubovurievna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4822-5044

Волконский Михаил Викторович – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Гудкова Ирина Евгеньевна – зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ ТГБ. E-mail: i.gudkova@list.ru

Дергунов Александр Сергеевич – зав. отд-нием стационара дневного пребывания ГБУЗ ТОКОД. E-mail: a.dergunov87@yandex.ru

Евстигнеева Ирина Владимировна – зав. поликлиническим отд-нием ГБУЗ ТОКОД. E-mail: irevst@yandex.ru

Егуренкова Виктория Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: DRAGON2699@yandex.ru

Емшанов Алексей Вячеславович – врач-онколог ГБУ РО ОД. E-mail: emshanov.alesha@yandex.ru

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova.lyudmila008@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Зуева Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ ГКЮБ №1. E-mail: elena.zueva@yahoo.com

Карабина Елена Владимировна – врач-онколог ГБУЗ ТООД. E-mail: kev-251@yandex.ru

Колоколов Джеймс Джеконович – врач-онколог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: jamesstep@mail.ru

Кузьмичева Светлана Викторовна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr-kuzmicheva@yandex.ru

Chulpan Kh. Valiakhmetova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: chvali@bk.ru

Anna V. Vasilevskaya – Department Head, Moscow Regional Oncological Dispensary. E-mail: annavasilevs@rambler.ru

Lyubov Yu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lubovurievna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4822-5044

Mikhail V. Volkonskiy – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Irina E. Gudkova – Department Head, Troitsk City Hospital. E-mail: i.gudkova@list.ru

Alexandr S. Dergunov – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: a.dergunov87@yandex.ru

Irina V. Evstigneeva – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: irevst@yandex.ru

Viktoria S. Egunenkova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: DRAGON2699@yandex.ru

Aleksei V. Emshanov – oncologist, Oncology Center. E-mail: emshanov.alesha@yandex.ru

Lyudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: zhukova.lyudmila008@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Elena V. Zueva – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: elena.zueva@yahoo.com

Elena V. Karabina – oncologist, Tula Regional Oncological Dispensary. E-mail: kev-251@yandex.ru

James J. Kolokolov – oncologist, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: jamesstep@mail.ru

Svetlana V. Kuzmicheva – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: dr-kuzmicheva@yandex.ru

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of the efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer pretreated with CDK4/6 inhibitors in real Russian practice

Irina V. Kolyadina¹⁻³, Natalia R. Abidova⁴, Arshak A. Akopyan⁴, Galina V. Antonova⁵, Oksana I. Arapova⁵, Elvira A. Bobrova⁶, Larisa V. Bolotina⁷, Chulpan Kh. Valiakhmetova⁸, Anna V. Vasilevskaya⁹, Lyubov Yu. Vladimirova¹⁰, Mikhail V. Volkonskiy⁴, Inna P. Ganshina², Irina E. Gudkova¹¹, Alexandr S. Dergunov¹², Irina V. Evstigneeva¹², Viktoria S. Egurenkova⁶, Aleksei V. Emsharov¹³, Lyudmila G. Zhukova⁶, Elena V. Zueva¹⁴, Elena V. Karabina¹⁵, James J. Kolokolov¹⁶, Svetlana V. Kuzmicheva⁶, Olesya A. Kuchevskaya⁵, Ivan A. Luev⁴, Ksenia S. Maistrenko⁵, Elena V. Markizova⁵, Vasily V. Marfutov⁶, Sergey P. Medvedev¹⁷, Yulia I. Merzlikina⁶, Tatyana A. Nersesova¹⁴, Elena G. Ovchinnikova¹⁸, Svetlana A. Orlova¹⁹, Natalia Yu. Samaneva¹⁰, Olesya A. Stativko¹⁴, Anna E. Storozhakova¹⁰, Daniil L. Stroyakovskiy⁴, Alexander V. Sultanbaev⁸, Asiat I. Tekeeva²⁰, Natalia V. Fadeeva²¹, Alina N. Fedorova¹⁴, Oksana M. Shalaeva²², Irina A. Shangina⁵, Oksana N. Shirokova²³, Alisa R. Shumskikh²⁴, Mariam Zh. Yakubova⁹

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

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

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

⁴Moscow City Oncological Hospital №62, Moscow, Russia;

⁵City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia;

⁶Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia;

⁷Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁸Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

⁹Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russia;

¹⁰National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

¹¹Troitsk City Hospital, Troitsk, Russia;

¹²Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;

¹³Oncology Center, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁴City Clinical Oncological Hospital №1, Moscow, Russia;

¹⁵Tula Regional Oncological Dispensary, Tula, Russia;

¹⁶Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

¹⁷Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia;

¹⁸Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁹Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia;

²⁰Medical Center for Rehabilitation, Podolsk, Russia;

²¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

²²Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russia;

²³Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Sverdlovsk, Russia;

²⁴Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russia

Кучевская Олеся Александровна – зав. отд.-нием дневного стационара ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: Olesya.kuchevskaya@mail.ru

Лувев Иван Андреевич – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: torleyf@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7694-0862

Майстренко Ксения Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: ksenimay94@gmail.com

Маркизова Елена Владимировна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: marklenav@gmail.com

Марфутов Василий Васильевич – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинава». E-mail: v.marfutov@mknc.ru

Медведев Сергей Петрович – врач-онколог ФГАУ ЛРЦ. E-mail: feelyou2017@mail.ru

Мерзликina Юлия Игоревна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинава». E-mail: anoma-lia@mail.ru

Нерсесова Татьяна Александровна – врач-онколог ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: dr.nersesova@gmail.com

Овчинникова Елена Георгиевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием ГБУЗ НО НОКОД. E-mail: ego52@bk.ru

Орлова Светлана Александровна – зав. отд.-нием противоопухолевой терапии АУ РКООД. E-mail: lana.orlova_84@mail.ru

Саманева Наталья Юрьевна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0843-6012

Olesya A. Kuchevskaya – Department Head, City Clinical Hospital №40.

E-mail: Olesya.kuchevskaya@mail.ru

Ivan A. Luev – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: torleyf@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7694-0862

Ksenia S. Maistrenko – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: ksenimay94@gmail.com

Elena V. Markizova – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: marklenav@gmail.com

Vasily V. Marfutov – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: v.marfutov@mknc.ru

Sergey P. Medvedev – oncologist, Treatment and Rehabilitation Center. E-mail: feelyou2017@mail.ru

Yulia I. Merzlikina – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: anoma-lia@mail.ru

Tatyana A. Nersesova – oncologist, City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: dr.nersesova@gmail.com

Elena G. Ovchinnikova – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: ego52@bk.ru

Svetlana A. Orlova – Department Head, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: lana.orlova_84@mail.ru

Natalia Yu. Samaneva – oncologist, National Medical Research Center of Oncology. E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0843-6012

Abstract

Relevance. Data on the efficacy of endocrine and chemotherapy regimens in patients with hormone-resistant metastatic breast cancer (mBC) after progression with CDK4/6 inhibitors are limited; the search for an effective therapy regimen in this clinical situation is an urgent task of clinical oncology.

Aim. Evaluate the efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+/HER2- mBC after progression with CDK4/6 inhibitors; compare the results of the Russian study and the EMPOWER observational study in the USA.

Materials and methods. The Russian observational study included 54 patients (pts) with HR+/HER2- mBC, who were treated with eribulin after CDK4/6 inhibitors in 24 Russian Cancer hospitals. The median age of pts was 56 years; 75.9% of them had recurrent BC, 24.1% – de novo BC stage IV; 51.9% of pts had progression with CDK4/6 inhibitors in the first 6 months of therapy (primary endocrine resistance); 48.1% of patients had progression in the period from 6 to 38 months; 89.1% had visceral site of metastases (liver MTS – 65.5%, lung MTS – 52.8%, brain MTS in 7.5%). Eribulin was used after anthracyclines and taxanes in 94.4% of cases. The efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+/HER2- mBC after progression with CDK4/6 inhibitors was studied, as well as subgroup analysis according to age, sites of metastasis, and previously treatment options.

Results. Eribulin was prescribed in the standard regimen of 1.4 mg/m² on days 1 and 8, the interval between cycles was 21 days, the number cycles of chemotherapy was 1–44 (median – 8, the mean number of cycles – 10.5). With a median follow-up of 11.5 months (from 3 to 36 months), 30 patients (55.6%) continue therapy with eribulin at present; therapy was cancelled in 24 patients due to progression in 22 (40.7%) cases, and due to intolerable toxicity in 2 (3.7%) patients. The maximum response to eribulin therapy included partial response (in 11 cases, 24.4%), stable disease (in 30 cases, 66.7%) and progression in 4 (8.9%) patients. Median PFS with eribulin therapy was 10.0 months; the 6-month, 1-year, and 2-year PFS were 79.5%, 44.8% and 26.5%, respectively. Eribulin therapy was equally effective in different subgroups ($p>0.05$) and did not depend on the age of patients, the previously received treatment, the presence of visceral MTS and liver damage. The best response to chemotherapy with eribulin was observed in lung metastases: median PFS 24 months vs 9.1 months, $p=0.056$. The safety profile was favorable; adverse events were registered in 34.5% of patients, which required dose adjustment in 18.5% of cases. With a median follow-up of 11.5 months, 92.6% of patients remain alive.

Conclusion. Eribulin has demonstrated high efficacy and favorable safety profile in hormone-resistant HER2- mBC in patients with progression when receiving CDK4/6 inhibitor.

Keywords: HR+/HER2- metastatic breast cancer, CDK4/6, combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors, hormone resistance, eribulin, eribulin chemotherapy efficacy, eribulin chemotherapy safety, visceral metastases, lung metastases

For citation: Kolyadina IV, Abidova NR, Akopyan AA, Antonova GV, Arapova OI, Bobrova EA, Bolotina LV, Valiakhmetova ChKh, Vasilevskaya AV, Vladimirova LYu, Volkonskiy MV, Ganshina IP, Gudkova IE, Dergunov AS, Evstigneeva IV, Egurenkova VS, Emshyanov AV, Zhukova LG, Zueva EV, Karabina EV, Kolokolov JJ, Kuzmicheva SV, Kuchevskaya OA, Luev IA, Maistrenko KS, Markizova EV, Marfutov VV, Medvedev SP, Merzlikina Yul, Nersesova TA, Ovchinnikova EG, Orlova SA, Samaneva NYu, Stativko OA, Storzhakova AE, Stroyakovskiy DL, Sultanbaev AV, Tekeeva AI, Fadeeva NV, Fedorova AN, Shalaeva OM, Shangina IA, Shirokova ON, Shumskikh AR, Yakubova MZh. Analysis of the efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer pretreated with CDK4/6 inhibitors in real Russian practice. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 68–76. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200769

Рак молочной железы (PMЖ) является актуальной женской онкопатологией во всем мире; неуклонный рост заболеваемости и стабильно высокие показатели смертности обеспечивают постоянный поиск новых эффективных режимов терапии данного заболевания. Несмотря на программы ранней диагностики и современное комплексное лечение, около 25–30% пациентов с ранними стадиями в дальнейшем имеют прогрессирование заболевания; кроме того, доля пер-

вично-диссеминированного PMЖ IV стадии остается весьма высокой, как в мире (5–10%), так и в российской популяции женщин (7,5%) [1–3].

Доминирующим вариантом заболевания в структуре ранних и распространенных стадий является люминальный (HR+) HER2-негативный подтип опухоли, для которого мультилинейная смена режимов эндокринотерапии (ЭТ) является приоритетной лечебной стратегией [3–6]. Исследова-

Стативко Олеся Алексеевна – врач-онколог ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: olesya_stativko@mail.ru

Сторожаква Анна Эдуардовна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии».

E-mail: maymur@list.ru; ORCID: 0000-0003-0965-0264

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: d.strojakovski@icloud.com; ORCID: 0000-0003-1973-1092

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Текеева Асият Иссаевна – врач-онколог ООО «Медицинский центр восстановительного лечения». E-mail: tekeevaai@mail.ru

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, гл. внештатный химиотерапевт Минздрава Челябинской области. E-mail: 89048082445@mail.ru

Федорова Алина Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: fedorova_an89@mail.ru

Шалаева Оксана Михайловна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием №2, врач-онколог высшей категории ГБУЗ ПК ПКОД. E-mail: o.schalaeva@gmail.com

Шангина Ирина Александровна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: shanginairina@mail.ru

Широкова Оксана Николаевна – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1, врач-онколог ГБУЗ СО СООД. E-mail: ons80@list.ru

Шумских Алиса Рауфовна – врач-онколог ГБУЗ ООКОД. E-mail: a.tsugyleva@mail.ru

Якубова Мариам Жафяровна – врач-онколог ГБУЗ МО МООД. E-mail: yak9090@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0417-7028

Olesya A. Stativko – oncologist, City Clinical Oncological Hospital №1.

E-mail: olesya_stativko@mail.ru

Anna E. Storozhakova – oncologist, National Medical Research Center of Oncology.

E-mail: maymur@list.ru; ORCID: 0000-0003-0965-0264

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital №62.

E-mail: d.strojakovski@icloud.com; ORCID: 0000-0003-1973-1092

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary.

E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Asiat I. Tekeeva – oncologist, Medical Center for Rehabilitation. E-mail: tekeevaai@mail.ru

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: 89048082445@mail.ru

Alina N. Fedorova – oncologist, City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: fedorova_an89@mail.ru

Oksana M. Shalaeva – Department Head, Perm Regional Oncological Dispensary.

E-mail: o.schalaeva@gmail.com

Irina A. Shangina – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: shanginairina@mail.ru

Oksana N. Shirokova – Department Head, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary.

E-mail: ons80@list.ru

Alisa R. Shumskikh – oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary.

E-mail: a.tsugyleva@mail.ru

Mariam Zh. Yakubova – oncologist, Moscow Regional Oncological Dispensary.

E-mail: yak9090@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0417-7028

ния последних лет показали равную эффективность ЭТ и химиотерапии (ХТ) в качестве иницирующего лечения HR+HER2-метастатического РМЖ (мРМЖ), как в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ), но при этом более благоприятный профиль безопасности ЭТ по сравнению с цитостатическими режимами [7]. Появление класса ингибиторов CDK4/6 (CDK4/6i) привело к выделению приоритетных режимов 1 и 2-й линий терапии; комбинированная ЭТ с CDK4/6i (палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом) доказала свое значимое преимущество в увеличении ВБП, ОВ, контроле над болезнью и улучшении качества жизни больных HR+HER2-негативным мРМЖ [8–11]. Однако, несмотря на высокую эффективность, уже в 1-й год комбинированной ЭТ у каждой 5-й больной отмечены прогрессирование заболевания и выбор дальнейшей лечебной стратегии: продолжить ЭТ (и какую именно) или начать ХТ (и какими цитостатиками) – становится весьма нетривиальной задачей в клинической онкологии [12–16].

Среди противоопухолевых препаратов, эффективных при HER2-негативном мРМЖ, особо выделяется эрибулин, не обладающий перекрестной резистентностью с другими цитостатиками и эффективно работающий после прогрессирования на антрациклинах и таксанах [17–19]. Эффективность эрибулина в поздних линиях лечения РМЖ позволила предположить у препарата терапевтический потенциал и в отношении предлеченного CDK4/6i HR+HER2-негативного мРМЖ.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным мРМЖ, предлеченных CDK4/6i в условиях реальной российской практики.

Материалы и методы

Представлены результаты объединенного российского опыта по оценке эффективности и безопасности ХТ эрибулином у 54 женщин с предлеченным CDK4/6i HR+HER2-негативным мРМЖ; исследование является наблюдательным и включает данные о пациентках из 24 онкологических учреждений Российской Федерации. Возраст больных составил 29–79 лет (медиана – 56 лет); диагноз HR+HER2-негативного рака был верифицирован (по данным биопсии первичной опухоли ± отдаленных метастазов – МТС) во всех случаях; 75,9% пациенток имели рецидивирующий рак, 24,1% – первично-диссеминированный РМЖ.

Все больные по поводу мРМЖ получали комбинированную ЭТ с CDK4/6i (палбоциклибом – 75,9%, рибоциклибом – 22,2%, обоими CDK4/6i – 1,9%), в качестве эндокринного партнера использованы ингибиторы ароматазы (51,9%) или фулвестрант (48,1%). Преобладали ранние линии назначения CDK4/6i: 1-я – у 50% пациенток, 2-я – у 35,2%, 3-я и последующие линии были всего у 14,8% больных. Продолжительность ответа на терапию CDK4/6i составила от 2 до 38 мес (среднее время ответа – 9,1 мес); прогрессирование на комбинированной ЭТ наступило у 51,9% больных в течение первых 6 мес терапии и в 48,1% случаев в срок от 6 до 38 мес от начала терапии CDK4/6i. Предшествующая эрибулину ХТ (включая ранние стадии РМЖ) включала антрациклины и таксаны – у 94,4% больных, только таксаны – в 5,6% случаев. Клиническая характеристика пациенток и полученного лечения наглядно представлена в табл. 1.

На момент начала ХТ эрибулином висцеральные МТС были выявлены у большинства пациенток (49 из 54; 89,1%), причем у 36 (65,5%) больных отмечены МТС в печень, а у 28 (52,8%) – в легкие, у 4 (7,5%) – поражение головного мозга. Опухолевое поражение скелета диагностировано у 42 (79,2%) больных, а МТС в кожу и мягкие ткани – у 10 (18,9%); рис. 1. Среди редких сайтов метастазирования следует отметить опухолевое поражение перикарда – у 2 больных, МТС в селезенку, надпочечник и стенку кишки – по 1 случаю. У большинства больных (73,1%) диагностировано поражение трех зон и более.

Эрибулин пациентки получали после CDK4/6i в соответствии с зарегистрированными в России показаниями: в каче-

Рис. 1. Основные сайты метастазирования у больных HR+HER2- мРМЖ на начало терапии эрибулином.

Fig. 1. The main sites of metastasis in patients with HR+/HER2- mBC at the start of eribulin therapy.

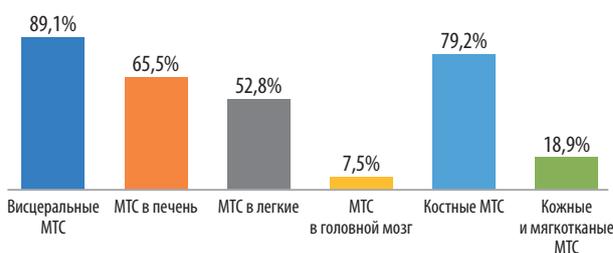


Рис. 2. ВБП у больных рецидивирующим и de novo мРМЖ IV стадии (p=0,389).

Fig. 2. PFS according to recurrent and de novo stage IV mBC (p=0.389).

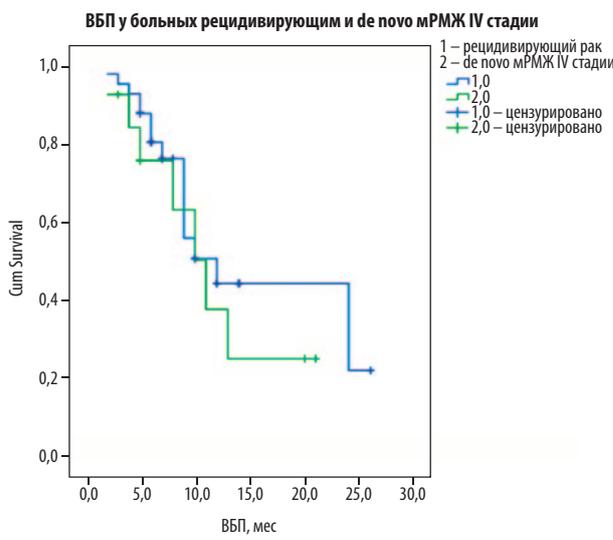
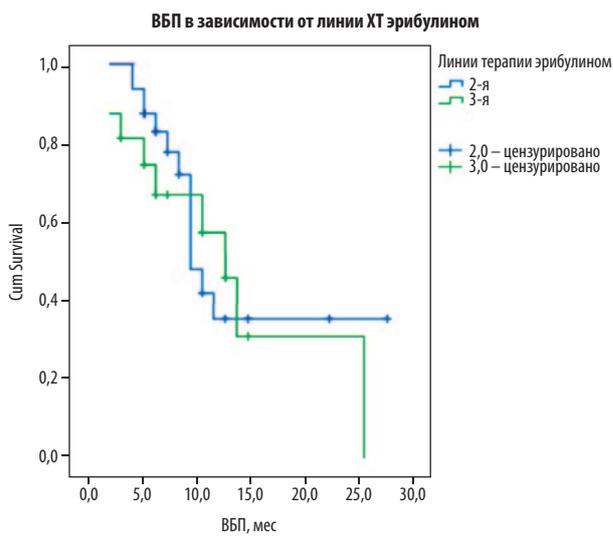


Рис. 3. ВБП в зависимости от линии ХТ эрибулином (p=0,567).

Fig. 3. PFS according to line of eribulin chemotherapy (p=0.567).



стве 2-й и последующих линий ХТ мРМЖ, после антрациклинов и таксанов, включая ХТ по поводу ранних стадий. Изучены эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным мРМЖ с прогрессированием на CDK4/6i; статистическая обработка материала проводилась с использованием международной статистической программы SPSS 20.0, различия считались достоверными при $p < 0,05$, выживаемость рассчитывалась методом Каплана-Мейера.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток и предшествующей эрибулину терапии
Table 1. Clinical characteristics of patients and the therapy prior to eribulin

Клинические характеристики	Число больных	
	абс.	%
Возраст больных, лет		
Медиана (разброс)	56 (27–79)	
До 40	5	9,3
40–50	12	22,2
50–60	22	40,7
Старше 60	15	27,8
Стадия РМЖ		
Рецидивирующий	41	75,9
De novo IV стадии	13	24,1
Стадия РМЖ на момент первичного лечения		
I	9	16,7
IIA	8	14,8
IIВ	13	24,1
IIIA	2	3,7
IIIB	15	27,8
IIIC	7	13,0
Гистологический тип РМЖ		
Инвазивный протоковый	29	53,7
Инвазивный дольковый	6	11,1
Другой	19	35,2
Предшествующая терапия CDK4/6i		
Палбоциклиб	41	75,9
Рибоциклиб	12	22,2
Оба препарата	1	1,9
Эндокринный партнер к CDK4/6i		
Ингибиторы ароматазы	28	51,9
Фулвестрант	26	48,1
Линия назначения CDK4/6i		
1-я	27	50,0
2-я	19	35,2
≥3-я	8	14,8
Продолжительность ответа на терапию CDK4/6i		
Среднее время ответа на терапию (разброс)	9,1 мес (2–38)	
Прогрессирование в первые 6 мес	28	51,9
Прогрессирование в срок от 6 до 38 мес	26	48,1
ХТ (включая ранние стадии РМЖ)		
Антрациклины + таксаны	51	94,4
Только таксаны	3	5,6

Результаты

Анализ эффективности терапии эрибулином

Эрибулин назначался в монотерапии в стандартной дозе – 1,4 мг/м², 1 и 8-й дни, в виде 5-минутной внутривенной инфузии, интервал между введениями – 21 день. В случае развития значимых нежелательных явлений редукция дозы проводилась в 2-ступенчатом режиме: 1-я ступень редукции – до 1,1 мг/м² (потребовалась 9 больным, 16,7%), 1 и 8-й дни; 2-я ступень редукции – до дозы 0,7 мг/м² в 1 и 8-й дни (потребовалась в 1 случае, 1,9%); табл. 2.

У большинства пациенток (49 из 54; 90,7%) эрибулин применялся в начальных линиях терапии HR+HER2-негативного мРМЖ: во 2-й линии – у 33 (61,1%) больных, в 3-й линии – у 16 (29,6%). В поздних линиях (4 и 5-й) эрибулин назначался крайне редко – всего у 7,4 и 1,9% пациенток соответственно. Число проведенных курсов ХТ эрибулином составило от 1 до 44, медиана – 8, среднее число – 10,5.

При медиане наблюдения за больными 11,5 мес (от 3 до 36 мес) 30 (55,6%) пациенток продолжают терапию эрибулином, у 24 больных терапия отменена, причем в 22 (40,7%) случаях вследствие прогрессирования, у 2 (3,7%) – из-за непереносимой токсичности.

Максимальный ответ на терапию эрибулином (оценен у 45 больных) включал частичный ответ (в 11 случаях, 24,4%), стабилизацию заболевания (в 30 случаях, 66,7%) и прогрессирование – у 4 (8,9%) больных; см. табл. 2. Оценка эффективности лечения у 9 больных не проводилась в связи с небольшим периодом прослеженности (от 1 до 5 мес от начала лечения).

Данные о терапии эрибулином и ее результатах наглядно представлены в табл. 2.

Выживаемость больных оценена при медиане наблюдения 11,5 мес. Медиана ВВП на терапии эрибулином составила 10,0 мес; 3-, 6-месячная, 1- и 2-летняя ВВП составила соответственно 94,4, 79,5, 44,8% и 26,5%. Следует отметить, что эффективность терапии эрибулином не зависела от таких клинических факторов, как возраст больных, $p=0,305$; полученный ранее CDK4/6i (палбоциклиб/рибоциклиб), $p=0,642$; эндокринный партнер к CDK4/6i (ингибиторы ароматазы/фулвестрант), $p=0,804$; линия назначения CDK4/6i ($p=0,593$). Кроме того, показатели ВВП были высоки и идентичны у больных рецидивирующим и de novo мРМЖ IV стадии ($p=0,389$); рис. 2; при использовании эрибулина во 2 и 3-й линиях ХТ ($p=0,567$); рис. 3.

Таблица 2. ХТ эрибулином у больных CDK4/6i-предлеченным HR+HER2- мРМЖ: основные показатели и оценка эффективности
Table 2. Eribulin chemotherapy in patients with CDK4/6i-pretreated HR+/HER2- mBC: main indicators and efficacy assessment

Основные характеристики	Число больных	
	абс.	%
Число курсов эрибулина		
Разброс	1–44	
Медиана	8	
Среднее число	10,5	
Линия ХТ эрибулином		
2-я	33	61,1
3-я	16	29,6
4-я	4	7,4
5-я	1	1,9
Редукция дозы эрибулина, мг/м²		
Нет	45	83,3
До 1,1	9	16,7
До 0,7	1	1,9
Статус терапии при медиане наблюдения 11,5 мес		
Терапия продолжается	30	55,6
Терапия прекращена из-за прогрессирования	22	40,7
Терапия прекращена из-за токсичности	2	3,7
Максимальный ответ на терапию эрибулином		
Частичный ответ	11	24,4
Стабилизация	30	66,7
Прогрессирование	4	8,9

Терапия эрибулином была равноэффективна при различных сайтах метастазирования. Так, медиана ВВП при МТС в печень или их отсутствии составила 10 мес vs 11,8 мес, $p=0,663$ (рис. 4); при МТС в кости/их отсутствии – 11 мес vs 9,0 мес, $p=0,726$ (рис. 5); при кожных и мягкотканых МТС/их отсутствии – 9 мес vs 11 мес, $p=0,476$ (рис. 6).

Лучшие показатели эффективности терапии эрибулином отмечены у больных с поражением легких: наличие МТС в легких ассоциировалось с высокой чувствительностью к эрибулину и лучшими показателями медианы ВВП, данные различия близки к статистически значимым (24 мес vs 9,1 мес, $p=0,056$); рис. 7.

При медиане наблюдения 11,5 мес погибли от прогрессирования заболевания 4 (92,6%) из 54 больных, 50 (92,6%) из 54 пациенток остаются живы и продолжают лечение мРМЖ.

Анализ безопасности терапии эрибулином

Профиль безопасности терапии эрибулином был благоприятным; нежелательные явления, ассоциированные с терапией эрибулином, отмечены у 19 (34,5%) из 54 больных. Среди нежелательных явлений всех степеней преобладали нейтропения – у 14/54 больных; 25,9%, причем G1 – в 5,5%, G2 – 11,1%, G3 – 9,3%, фебрильная нейтропения отмечена всего в 1 (1,9%) случае. Полинейропатия отмечена у 6 из 54 больных; 11,1%, причем G1 – в 5,5%, G2 – 3,7%, G3 – 1,8% случаев. Анемия и астения были отмечены у 9,3% больных, во всех случаях 1-й степени; алопеция (только 1-й степени) развилась у 2 (3,7%) из 54 больных. Следует отметить, что развитие нежелательных явлений не отражалось на эффективности терапии эрибулином ($p=0,648$); рис. 8.

Развитие нежелательных явлений потребовало редукции дозы у 10 больных; у 9 из 54 пациенток; 16,7% – на 1 уровень, до дозы 1,1 мг/м², а у 1 (1,9%) больной потребовалась редукция дозы до 0,7 мг/м². Важно отметить, что редукция дозы эрибулина также не отразилась на эффективности терапии, показатели ВВП были схожими у больных с полной и редуцированной дозой препарата ($p=0,612$); рис. 9.

Обсуждение

Современные приоритеты в лечении гормоночувствительного HER2-негативного РМЖ очевидны: благодаря высокой противоопухолевой эффективности, доказанному выигрышу

в выживаемости и высоким показателям качества жизни онкологические сообщества рекомендуют CDK4/6i в качестве 1 и 2-й линий терапии при данном варианте заболевания. Несмотря на это, уже в первый год около 20% больных имеют прогрессирование заболевания и далее эта доля только увеличивается [11–16]. Выбор дальнейшей лечебной стратегии становится актуальной и затруднительной задачей ввиду отсутствия убедительных данных по выигрышу в назначении того или иного режима после прогрессирования на CDK4/6i. При неэффективности трех линий эндокринотерапии или при появлении признаков висцерального криза вопрос о назначении ХТ становится очевидным для всех пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ [4–6].

Среди цитостатиков, доказавших эффективность в качестве поздних линий терапии, особо выделяется эрибулин, который сочетает высокую противоопухолевую активность и благоприятный профиль безопасности. Уникальность препарата заключается не только в отсутствии перекрестной резистентности к другим цитостатикам и высокой эффективности эрибулина после антрациклинов и таксанов, но и в наличии терапевтического потенциала при различных биологических подтипах заболевания, в том числе и HR+HER2-негативном мРМЖ [17–21].

Результаты представленного нами объединенного наблюдательного исследования показали высокую эффективность эрибулина в российской практике у больных с прогрессированием на CDK4/6i, что перекликается с данными крупного американского наблюдательного исследования EMPower, в котором 395 пациенток с HR+HER2- мРМЖ получали комбинированную ЭТ с CDK4/6i и после прогрессирования на ней – ХТ эрибулином [22]. В группе больных, получивших терапию эрибулином в соответствии с зарегистрированными в США показаниями (3-я линия ХТ мРМЖ, после антрациклинов и таксанов) было 135 пациенток, которые в 92,6% случаев имели висцеральные МТС. Авторы показали высокие показатели эффективности эрибулина в такой непростой клинической ситуации: объективный ответ имели 26,7%, а клиническую эффективность – 54,1% больных, медиана ВВП не была достигнута, а показатели 6-месячной ВВП составили 70,4%. Профиль безопасности терапии был благоприятным и соответствовал ранее представленным данным: уровень нейтропии был невысок – 23% (фебрильная нейтропения всего в

Рис. 4. ВБП в зависимости от наличия/отсутствия МТС в печень ($p=0,663$).
Fig. 4. PFS according to liver metastases ($p=0.663$).

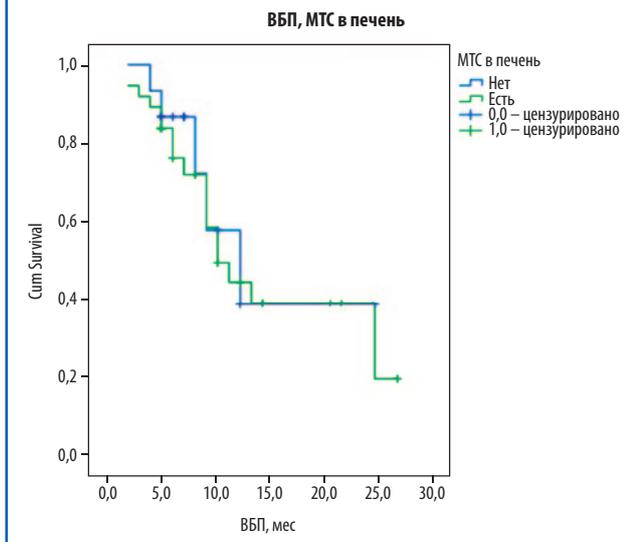


Рис. 7. ВБП в зависимости от наличия/отсутствия МТС в легкие ($p=0,056$).
Fig. 7. PFS according to lung metastases ($p=0.056$).

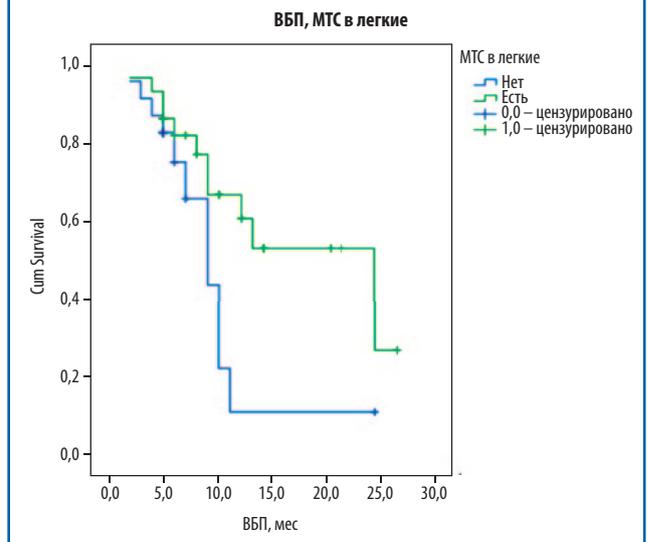


Рис. 5. ВБП в зависимости от наличия/отсутствия костных МТС ($p=0,726$).
Fig. 5. PFS according to bone metastases ($p=0.726$).

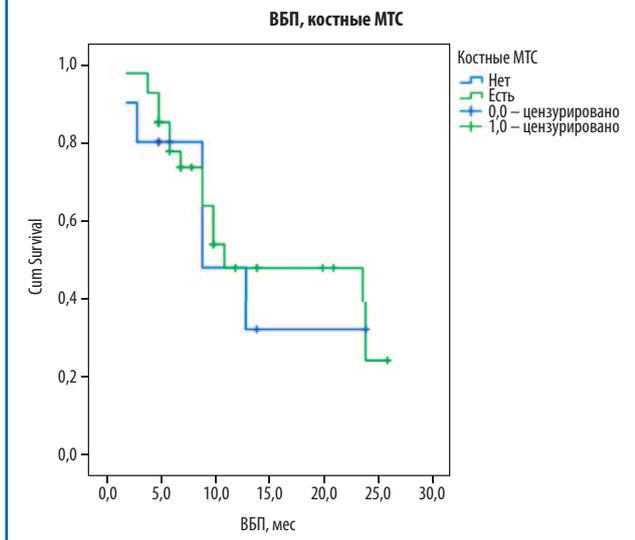


Рис. 8. Влияние развития нежелательных явлений при терапии эрибулином на показатели ВБП ($p=0,648$).
Fig. 8. PFS according to adverse events during eribulin therapy ($p=0.648$).

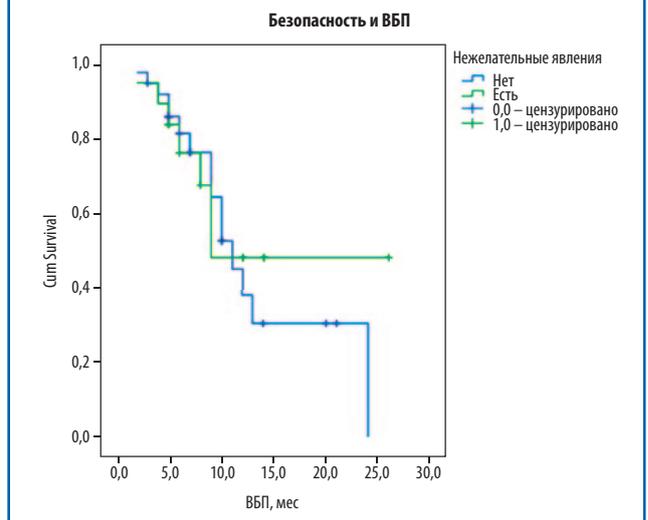


Рис. 6. ВБП в зависимости от наличия/отсутствия кожных и мягкотканых МТС ($p=0,726$).
Fig. 6. PFS according to skin and soft tissue metastases ($p=0.726$).

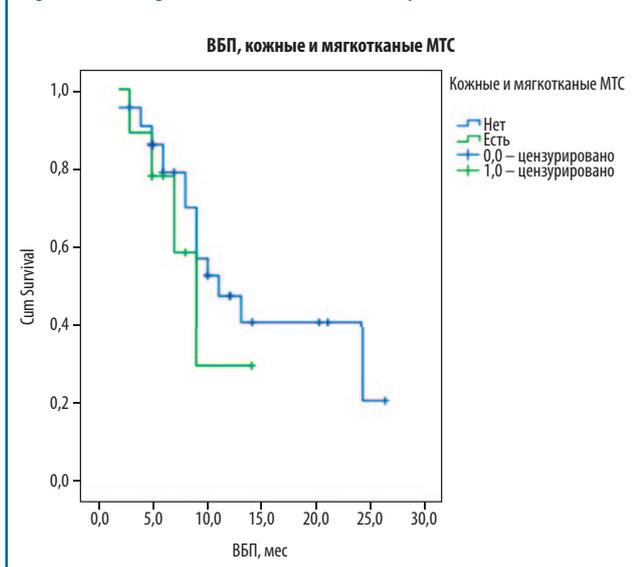
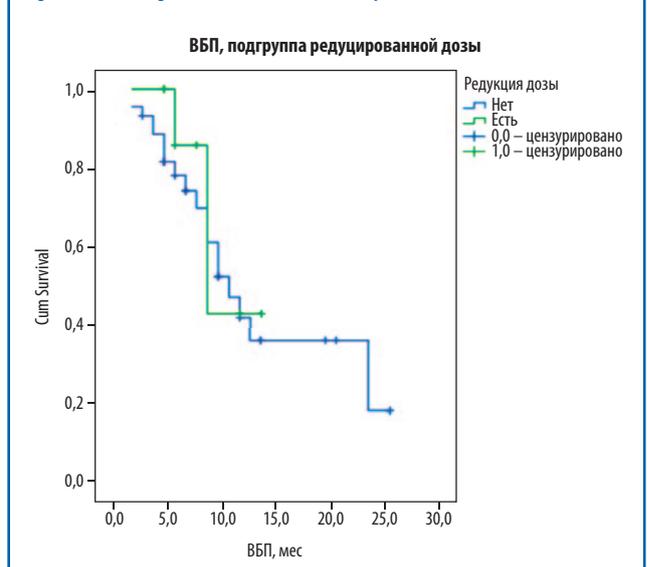


Рис. 9. Влияние редуции дозы эрибулина на показатели ВБП ($p=0,612$).
Fig. 9. PFS according to dose reduction of eribulin ($p=0.612$).



0,7% случаев), периферическая полинейропатия отмечена у 11,1%, диарея – у 12,6% больных. Следует отметить, что эффективность эрибулина в исследовании EMPower оценена только для 64,4% больных, получивших лечение [22].

По данным объединенного российского анализа, популяция пациенток, получающих эрибулин после CDK4/6i, также характеризовалась наличием неблагоприятных клинических факторов: рецидивирующий РМЖ – 75,9%, прогрессирование в течение первых 6 мес терапии CDK4/6i – 51,9%, висцеральные МТС – 89,1% (МТС в печень – 65,5%, МТС в легкие – 52,8%), МТС в головной мозг – 7,5%. Несмотря на это, назначение эрибулина в качестве ранних линий ХТ (во 2-й линии – у 61,1%, в 3-й линии – у 29,6%), тщательный мониторинг токсичности и грамотная редукция дозы позволили достичь высоких показателей эффективности лечения у российских женщин (частичный ответ – 24,4%, стабилизация – 66,7%). Выживаемость больных оценена при медиане наблюдения 11,5 мес; медиана ВВП составила 10,0 мес; 3-месячная, 6-месячная, 1-годичная и 2-летняя ВВП составили соответственно 94,4, 79,5, 44,8 и 26,5%. Следует отметить, что эффективность терапии эрибулином не зависела от возраста больных, полученного ранее лечения и большинства сайтов метастазирования. Однако максимальная эффективность терапии эрибулином отмечена у больных с МТС в легкие: в данной подгруппе больных медиана ВВП достигла 24 мес (без МТС в легкие – 9,1 мес, $p=0,056$); поиск факторов, объясняющих такой высокий терапевтический потенциал при легочных МТС, представляется весьма перспективной задачей для практической онкологии.

Профиль безопасности терапии эрибулином у российских больных, получающих эрибулин после CDK4/6i, был благоприятным, что перекликается с результатами рандомизированных исследований и данными анализа EMPower. Нежелательные явления, ассоциированные с терапией эрибулином, были отмечены у 34,5%, в большинстве случаев – 1 и 2-й степени; редукция дозы потребовалась 18,5%. Однако и развитие нежелательных явлений, и редукция дозы не отразились на эффективности терапии эрибулином у российских больных.

Заключение

Первые результаты объединенного российского анализа (так же как и результаты американского наблюдательного исследования EMPower) позволяют надеяться, что эрибулин может стать перспективной терапевтической опцией у больных гормонорезистентным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6i.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

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

This publication has been produced with the financial support of Eisay. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Литература/References

- GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Herzen MNIIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2019 (in Russian)].
- Hwang KT, Kim J, Jung J, et al. Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: A population-based study using SEER database. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1970–9.
- Степина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2019; 9 (3s2) [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoy zhelezy. Zlokachestvennye opukholi. 2019; 9 (3s2) (in Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163
- NCCN guidelines 1.2021. Available at: <https://education.nccn.org/node/88395>.
- 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5>.
- Bonotto M, Gerratano L, Di Maio M, et al. *The Breast* 2017; 31: 114–20. DOI: 10.1016/j.breast.2016.10.021
- Messina C, Cattarini C, Buzzatti G, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 172 (1): 9–21. DOI: 10.1007/s10549-018-4901-0
- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (4): 307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
- Iorfida M, Mazza M, Munzone E, et al. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancer: Current Perspectives. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2020; 12: 45–56. DOI: 10.2147/BCTT.S196240
- Wang L, Gao S, Li D, et al. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2- breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2020; 26 (7): 1439–43. DOI: 10.1111/tbj.13703
- Niu Y, Xu J, Sun T. Cyclin-Dependent Kinases 4/6 inhibitors in breast cancer: current status, resistance, and combination strategies. *J Cancer* 2019; 10 (22): 5504–17. DOI: 10.7150/jca.32628
- Yardley DA, Chan A, Nusch A, et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018; San Antonio, TX. Abstract 1000.
- Bardia A, Huvitz SA, DeMichele A, et al. Tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Poster 330P.
- Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, et al. Progression-free survival outcome is independent of objective response in patients with estrogen receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated with Palbociclib Plus Letrozole Compared with Letrozole: analysis from PALOMA-2. *Clin Breast Cancer* 2020; 20 (2): e173–e180. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.08.009
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 29. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
- Cortes J, Schoffski P, Littlefield B. Multiple modes of action of eribulin mesylate: Emerging data and clinical implication. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 190–8.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a Phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377 (9769): 914–23.
- Pivot X. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016; 00: 1–7. DOI: 10.1093/annonc/mdw203
- Vladimirova L, Tikhonovskaya N, Mitashok I, et al. Efficacy of eribulin in elderly patients with metastatic breast cancer in real clinical practice in Russian Federation. *J Breast* 2019; 48 (Suppl. 2): S.56.
- Горбунова В.А., Колыдина И.В., Коваленко Е.И., и др. Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 12–23 [Gorbunova VA, Kolyadina IV, Kovalenko EI, et al. Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: the results of long-term experience in real clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology* 2019; 21 (1): 12–23 (in Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250
- Mougalian SS, Feinberg BA, Wang E, et al. Observational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy. *Future Oncol* 2019; 15 (34): 3935–44.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Перспективы в терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы

И.П. Ганьшина✉, О.О. Гордеева, М.Ш. Манукян

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

Аннотация

Метастатический трижды негативный рак молочной железы (мТНРМЖ) представляет собой сложную задачу для химиотерапевта ввиду агрессивности заболевания, биологической гетерогенности опухоли, а также лимита опций терапии. Одобренные на сегодняшний момент препараты, в частности иммунотерапия и PARP-ингибиторы, позволили улучшить результаты лечения пациенток с мТНРМЖ. Тем не менее далеко не все пациентки являются кандидатами для этой терапии ввиду отсутствия подходящих точек приложения. В связи с этим большие надежды возлагаются на новые опции лечения, изучаемые в настоящий момент в клинических исследованиях. Представленный обзор суммирует данные по перспективным препаратам, продемонстрировавшим свою эффективность для этой сложной когорты пациенток, но еще не зарегистрированным в Российской Федерации, и позволяет сформировать представление о будущем алгоритме лечения пациенток с мТНРМЖ.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, иммунотерапия, конъюгированные препараты, АКТ-ингибиторы, атезолизумаб, лекарственная терапия

Для цитирования: Ганьшина И.П., Гордеева О.О., Манукян М.Ш. Перспективы в терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 78–81. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200761

REVIEW

Opportunities for metastatic triple negative breast cancer therapy

Inna P. Ganshina✉, Olga O. Gordeeva, Mariam Sh. Manukian

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) is a difficult task for the chemotherapist in view of the disease aggressiveness, biological heterogeneity of the tumor, as well as the limit of therapy options. The approved modern drugs, such as immunotherapy and PARP inhibitors, have improved the treatment results in women with mTNBC. However, not all women are the candidates for this kind of therapy due to the lack of suitable points of application. In this context, high hopes are placed on the new treatment options currently being studied in clinical trials. The review summarizes data on advanced drugs that have demonstrated their efficacy in this multiplex group of women, but not yet registered at the territory of the Russian Federation, and will allow us to form an idea of the future algorithm of treatment of women with mTNBC.

Keywords: triple negative breast cancer, immunotherapy, conjugated drugs, AKT inhibitors, atezolizumab, drug therapy

For citation: Ganshina IP, Gordeeva OO, Manukian MSh. Opportunities for metastatic triple negative breast cancer therapy. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 78–81. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200761

Введение

Гетерогенность трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) ставит перед клиницистом сложную задачу по выбору оптимальной стратегии лечения [1–5]. И если для раннего и местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ) существуют стандарты терапии, то для пациенток с распространенным процессом выбор опций лечения невелик [6–8], а единый алгоритм до сих пор не разработан. Ранее нами был представлен обзор по современным возможностям терапии метастатического ТНРМЖ (мТНРМЖ), который включал в себя препараты, одобренные для применения в Рос-

сийской Федерации [9]. Тем не менее на сегодняшний момент продолжается поиск новых мишеней и новых препаратов для лечения этой сложной группы пациентов.

Иммунотерапия

Атезолизумаб был первым иммуноонкологическим препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность у пациенток с мТНРМЖ в 1-й линии, увеличивая как выживаемость без прогрессирования (ВБП), так и общую выживаемость (ОВ) [10]. Атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом является стандартом 1-й линии лечения PDL-1-положительно-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

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

Манукян Мариам Шираковна – клин. ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: manukyanmariam6@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5084-4872

✉ Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Olga O. Gordeeva – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8266-0218

Mariam Sh. Manukian – Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: manukyanmariam6@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5084-4872

го (SP 142, более 1% на иммунокомпетентных клетках IC) мТНРМЖ.

Еще один препарат из этой группы, изучавшийся при мТНРМЖ, – пембролизумаб. Ранее он был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) как первый препарат-агностик при наличии микросателлитной нестабильности (MSI), т.е. используемый вне зависимости от локализации опухоли. В регистрационном исследовании было малое число пациентов с мТНРМЖ, более того, в исследование включались интенсивно предлеченные пациенты [11].

Keynote-355 – это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, изучающее роль пембролизумаба в комбинации с химиотерапией (ХТ) для пациенток с местно-распространенным неоперабельным ТНРМЖ или мТНРМЖ, не получавших ранее лечения. Результаты исследования были опубликованы в журнале Американского общества клинической онкологии в 2020 г. [12].

В исследовании KEYNOTE-355 были включены 847 пациенток, которых рандомизировали в соотношении 2:1 для терапии пембролизумабом (200 мг каждые 3 нед) в комбинации с ХТ (по выбору исследователя – наб-паклитаксел, паклитаксел или гемцитабин/карбоплатин) или плацебо в комбинации с наб-паклитакселом, паклитакселом или гемцитабином/карбоплатином. У 75% пациенток каждой лечебной группы была выявлена экспрессия PD-L1 с показателем combined positive score (CPS) ≥ 1 ($n=425/566$ в группе пембролизумаба в комбинации с ХТ; $n=211/281$ в группе ХТ) и у примерно 38% пациенток – CPS ≥ 10 ($n=220/566$ в группе пембролизумаба в комбинации с ХТ; $n=103/281$ в группе ХТ).

Лечение продолжалось до 35 введений пембролизумаба/плацебо или до прогрессирования/непереносимой токсичности. Пациенты были стратифицированы по типу ХТ (таксаны против гемцитабина/карбоплатина), статусу PD-L1 (CPS ≥ 1 против < 1) и предшествующему (нео)адьювантному лечению ХТ того же класса. Первичными конечными точками были ВБП и ОВ у пациенток с экспрессией PD-L1 в опухоли (CPS ≥ 1 и CPS ≥ 10), а также у всех пациенток вне зависимости от экспрессии PD-L1 (популяция ИТТ). Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО), длительность ответа и безопасность.

На момент среза данных для промежуточного анализа (11 декабря 2019 г.) медиана времени от рандомизации до анализа составила 25,9 мес в группе пембролизумаба в комбинации с ХТ и 26,3 мес в группе ХТ. Пембролизумаб в комбинации с ХТ существенно увеличивает медиану ВБП по сравнению с ХТ у пациенток с экспрессией PD-L1 в опухоли с CPS ≥ 10 (относительный риск 0,65; 95% доверительный интервал 0,49–0,86; $p=0,0012$). В группе пациенток с CPS ≥ 1 пембролизумаб в комбинации с ХТ также увеличивает медиану ВБП по сравнению с ХТ (медиана ВБП – 7,6 и 5,6 мес соответственно; относительный риск 0,74; 95% доверительный интервал 0,61–0,90; $p=0,0014$), однако эти результаты не достигли статистической достоверности.

В популяции ИТТ ВБП достоверно не различалась в двух группах. Данные по ОВ пока не опубликованы, но ожидаются в ближайшее время.

Профиль безопасности соответствовал известным данным по каждому режиму терапии; при этом новых сигналов в отношении безопасности получено не было. Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести, связанные с лечением, были отмечены у 96,3% пациенток, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с ХТ ($n=562$), и у 95,0% пациенток, получавших ХТ ($n=281$). НЯ 3–5-й степени тяжести, связанные с лечением, были отмечены у 68,1% пациенток, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с ХТ, и у 66,9% пациенток, получавших ХТ. НЯ, связанные с лечением, которые привели к прекращению терапии, были отмечены у 18,1% пациенток, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с ХТ, и у 11,0% пациенток, получавших ХТ. В группе пациенток, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с ХТ, было отмечено два летальных исхода, связанных с лечением.

Иммуноопосредованные НЯ любой степени тяжести были отмечены у 25,6% пациенток в группе лечения пембролизума-

бом в комбинации с ХТ и у 6,0% пациенток в группе ХТ. В группе лечения пембролизумабом в комбинации с ХТ самым частым иммуноопосредованным НЯ был гипотиреоз (15,5%).

На основании результатов исследования KEYNOTE-355 пембролизумаб в комбинации с ХТ был зарегистрирован FDA 13.11.2020 в 1-й линии лечения мТНРМЖ с PD-L1-позитивным статусом (CPS ≥ 10 антитела 22C3).

Стоит отметить, что для двух разных иммунных препаратов использовались разные системы для предсказания эффекта. Так, для отбора пациентов, наиболее чувствительных к атезолизумабу, использовались антитела Ventana SP142, тогда как для предсказания эффективности пембролизумаба используется CPS (антитела 22C3). Это следует учитывать при назначении терапии, поскольку разные системы оценки экспрессии иммунных маркеров могут давать разные результаты и, таким образом, исказить представление о целесообразности назначения препарата.

Конъюгированные препараты

Конъюгированные препараты состоят из трех элементов: таргетного элемента, обеспечивающего доставку препарата к опухолевой клетке, химиопрепарата, обеспечивающего цитотоксический эффект, а также линкера, связывающего оба активных элемента между собой. Ранее такой препарат, трастузумаб эмтанзин (T-DM1), был одобрен для HER2-положительного РМЖ как при метастатическом процессе, так и в адьювантном режиме для пациенток с остаточной опухолью после проведения неоадьювантной химиотерапии [13, 14].

Еще один препарат – трастузумаб дерукстекан – был исследован для пациенток с предлеченным HER2-положительным мРМЖ и был впоследствии одобрен [15]. Препарат был также изучен и для HER2-low (расцениваемого обычно как HER2-негативный) РМЖ. В ранних фазах исследований препарат продемонстрировал ЧОО в 50%, а контроль над заболеванием – 85,3% [16]. На данный момент препарат изучается в исследовании III фазы по данному показанию (NCT03734029).

Сацитузумаб говитекан – это конъюгированный препарат, в котором таргетный элемент представлен антителом к антигену Троп-2 (trophoblastic cell surface antigen 2), который экспрессируется на поверхности многих опухолевых клеток [17]. Цитотоксический эффект обеспечивает SN-38, активный метаболит иринотекана.

В феврале 2019 г. были опубликованы результаты одногруппового многоцентрового исследования I/II фазы IMMU-132-01 [18], изучающего активность и безопасность сацитузумаба говитекана для лечения эпителиальных опухолей. Исследованы 108 пациентов с мТНРМЖ, которые до этого получили как минимум 2 линии лекарственной терапии по поводу метастатической болезни (медиана в группе включенных в исследование пациентов – 3 линии). Препарат вводился в дозе 10 мг/кг в дни 1 и 8 каждые 3 нед.

Первичной контрольной точкой была ЧОО. Вторичными контрольными точками были время до достижения эффекта, а также длительность ответа на терапию и безопасность.

ЧОО составила 33,3%, включая 3 случая полного ответа (2,8%). Клиническая эффективность составила 45,4%. Среди пациентов, имеющих ответ на терапию, медиана времени до регистрации эффекта равнялась 2 мес (момент первой оценки эффективности). Медиана длительности ответа составляла 7,7 мес. При заслепленной независимой оценке результатов ЧОО равнялась 34,3%, а длительность ответа на терапию – 9,1 мес. При подгрупповом анализе не было факторов, значимо влияющих на эффективность терапии (возраст, количество линий терапии, локализация метастазов).

Основными НЯ были тошнота (67%), диарея (62%, 8% – 3-й степени и более), рвота (49%), слабость (55%), нейтропения (64%, 42% – 3-й степени и более). Серьезные НЯ были отмечены у 32% пациентов (фебрильная нейтропения, диарея, тошнота, рвота и диспноэ). У 4 пациентов НЯ привели к смерти.

В связи с высокой эффективностью препарата в апреле 2020 г. он получил ускоренную регистрацию FDA [19]. Незадолго до этого исследование III фазы ASCENT было досрочно прекращено в связи со значимым превосходством исследуемого препарата. Детали исследования были представлены на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии – 2020 [20].

Это было открытое рандомизированное исследование III фазы, целью которого было сравнить сацитузумаб говитекан с ХТ по выбору исследователя (капецитабин, эрибулин, винорелбин, гемцитабин). В исследование были включены 468 пациентов с мТНРМЖ, получившие до этого как минимум 2 линии лекарственной терапии по поводу метастатической болезни. В исследование не были включены пациенты, имеющие метастатическое поражение головного мозга.

Медиана ВБП составила 5,6 мес в группе исследуемого препарата против 1,7 мес в контрольной группе ($p < 0,0001$). Медиана ОВ составила 12,1 и 6,7 мес соответственно ($p < 0,0001$). ЧОО составляла 35 и 5% в пользу сацитузумаба говитекана. НЯ были сопоставимы с репортированными ранее, не было зарегистрировано смертей, связанных с исследуемой терапией.

Результаты, продемонстрированные в двух исследованиях, были признаны прорывом в терапии мТНРМЖ и вслед за регистрацией препарата были включены в клинические рекомендации по лечению мТНРМЖ.

АКТ-ингибиторы

Активация сигнального пути PI3K/AKT/mTOR играет значительную роль в опухолевом росте [21]. На данный момент в клинической практике широко используются ингибиторы mTOR и ингибиторы PI3K при метастатическом люминальном РМЖ. Эти препараты находятся на ранних фазах клинических испытаний при мТНРМЖ, и на данный момент не существует убедительных данных об их эффективности при данном заболевании. В свою очередь, ингибиторы АКТ, ипатасертиб и капивасертиб, были изучены в клинических исследованиях II и III фаз.

Капивасертиб был изучен в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании II фазы РАКТ [22]. Всего были рандомизированы 140 пациентов с мТНРМЖ, ранее не получавших лечение по поводу метастатической болезни, в соотношении 1:1. Допускались пациенты с наличием метастазов в головном мозге при условии их стабильности. Первая группа получала паклитаксел 90 мг/м² дни 1, 8, 15 + капивасертиб 400 мг 2 раза в сутки дни 2–5, 9–12, 16–19, курс каждые 28 дней. Морфологический материал пациентов был оценен на наличие мутаций PTEN, а также изменений в сигнальном пути PI3K/AKT. Первичной контрольной точкой была ВБП. Вторичными контрольными точками были ОВ, ЧОО, клиническая эффективность, длительность ответа, а также безопасность. Группы были сбалансированы между собой практически по всем показателям, за исключением наличия висцерального поражения: 77,1% в группе плацебо vs 60% в исследуемой группе ($p = 0,04$).

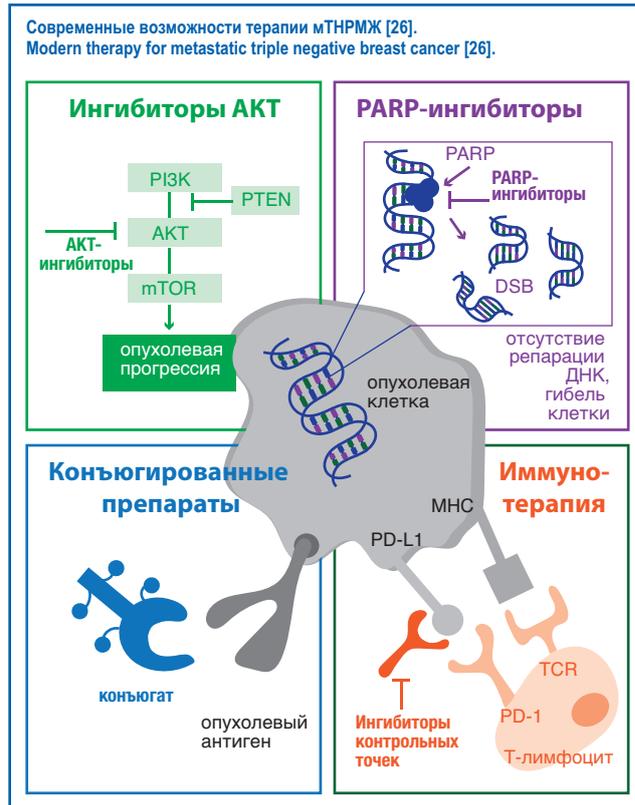
Медиана ВБП в общей популяции составила 5,9 мес в группе капивасертиба против 4,2 мес в группе плацебо ($p = 0,06$, граница достоверности в данном исследовании была равна 0,1). Было показано, что среди пациентов с наличием изменений в сигнальном пути PI3K/AKT или изменениями PTEN медиана ВБП составила 9,3 мес против 3,7 мес в пользу исследуемого препарата ($p = 0,01$), тогда как в группе без таких изменений – 5,3 мес против 4,4 мес ($p = 0,61$).

ЧОО (34,8% vs 28,8%) и длительность ответа на терапию (7,6 мес vs 7,3 мес) не отличались в обеих группах. ОВ в группе капивасертиба была 19,1 мес против 12,6 мес в группе плацебо ($p = 0,04$).

НЯ чаще отмечались в группе капивасертиба (97,1% против 91,4%), в том числе 3-й степени и более (54,4% против 25,7%). Самыми частыми НЯ в группе исследуемого препарата были тошнота (35,3%), стоматит (26,5%), диарея (72,1%), сыпь (41,2%), слабость (44,1%), рвота (19,1%). Наиболее частыми НЯ 3-й степени и более были диарея (13% vs 1% в группе плацебо), сыпь (4% vs 0% в группе плацебо), инфекция (4% vs 1%).

Итоги исследования III фазы CAPitello-290, которое подтвердит или опровергнет полученные в исследовании РАКТ результаты, ожидаются в ближайшее время [23].

Ипатасертиб был изучен в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании II фазы LOTUS [24]. В него были включены 124 пациента с мТНРМЖ, не получавших до этого лечения по поводу метастатической болезни. Медиана ВБП в ИТТ-популяции составила 6,2 мес в исследуемой группе против 4,9 мес в контрольной группе ($p = 0,037$). Среди 48 пациентов с низкой экспрессией PTEN медиана ВБП соста-



вила 6,2 и 3,7 мес соответственно ($p = 0,18$). У пациентов с отсутствием изменений в сигнальном пути PI3K/AKT разница в медиане ВБП также не достигла статистической достоверности: 5,3 против 3,7 мес ($p = 0,36$). Длительность ответа и ЧОО не различались в подгруппах, однако было отмечено, что в группе пациентов с активацией сигнального пути PI3K/AKT длительность ответа на терапию была численно больше в исследуемой группе: 11,2 против 6,1 мес. В этой же группе отмечена наибольшая ЧОО при использовании ипатасертиба – 50%.

На конференции San Antonio Breast Cancer Symposium в декабре 2020 г. были доложены результаты исследования III фазы IPAtunity 130, целью которого было оценить эффективность ипатасертиба в комбинации с паклитакселом в 1-й линии терапии мТНРМЖ [25]. Обнародованные к настоящему времени результаты относились только к когорте А, т.е. к тем пациентам, которые имели те или иные изменения в сигнальном пути PI3K/AKT/PTEN.

В когорте А 255 пациенток были рандомизированы в соотношении 2:1, 1-я группа получала лечение с включением паклитаксела 80 мг/м² дни 1, 8, 15 и ипатасертиба 400 мг/сут дни 1–21, лечение каждые 4 нед, а 2-я группа получала комбинацию паклитаксела и плацебо. В обеих группах не было получено статистически значимых различий ни по медиане ВБП (7,4 мес против 6,1 мес), ни по наблюдаемым серьезным НЯ. Таким образом, ипатасертиб не может быть в дальнейшем рассмотрен как опция терапии в 1-й линии мТНРМЖ.

Заключение

Расширение наших знаний о биологии опухоли, а также об активирующих и супрессивных механизмах опухолевого роста открывает новые возможности терапии (см. рисунок). Большое количество проводимых клинических исследований не только дает шанс пациентам, принимающим в них непосредственное участие, но и создает перспективу терапии для остальных. Результаты представленных нами исследований позволяют в ближайшем будущем сформировать единый алгоритм лечения такого сложного и гетерогенного заболевания, как мТНРМЖ, и улучшить имеющиеся на сегодняшний момент результаты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 (19): 10869–874.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121 (7): 2750–67.
- Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C, et al. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 43.
- Bustein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (7): 1688–98.
- Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5533–40.
- Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (4): 452–78.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31 (12): 1623–49.
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9 (3s2): 128–63 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2019; 9 (3s2): 128–63 (in Russian)].
- Ганьшина И.П., Гордеева О.О., Манукян М.Ш. Современные возможности терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы. Современная Онкология. 2020; 22 (4) [Ganshina IP, Gordeeva OO, Manukyan MSh. Novel therapeutic strategies for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020; 22 (4): 56–61 (in Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200495
- Schmid P, Ruigo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (1): 44–59.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357 (6349): 409–13.
- Cortes J, Cescon DW, Ruigo H, et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl. 15): 1000.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367 (19): 1783–91.
- Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (7): 617–28.
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382 (7): 610–621.
- Kearm SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs* 2020; 80 (5): 501–8.
- Zhao W, Kuai X, Zhou X, et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer. *Oncol Rep* 2018; 40 (2): 759–66.
- Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hzjy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 741–51.
- U.S. Food and Drug Administration: FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan-hzjy for metastatic triple negative breast cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-hzjy-metastatic-triple-negative-breast-cancer>. Accessed: 06.05.2020.
- Bardia A, Tolaney SM, Lohr D, et al. ASCENT: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). ESMO Virtual Congress 2020, LBA17. Presented September 19, 2020.
- Guerrero-Zotano A, Mayer IA, Arteaga CL. PI3K/AKT/mTOR: role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2016; 35 (4): 515–24.
- Schmid P, Abraham J, Chan S, et al. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (5): 423–33.
- Schmid P, Cortes J, Robson M, et al. Abstract OT2-08-02: Capivasertib and paclitaxel in first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: A phase III trial (CAPitello-290). *Cancer Res* 2020; 80 (Suppl. 4): OT2-08-02.
- Dent R, Antunes De Melo e Oliveira M, Isakoff SJ, et al. Final results of the double-blind placebo-controlled randomized phase II LOTUS trial of first-line ipatasertib plus paclitaxel for inoperable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. 2020 ESMO Breast Cancer Virtual Meeting, Abstract 1390.
- Dent R, Kim SB, Oliveira M, et al. Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib combined with paclitaxel for PIK3CA/ACT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer: Primary results from IPATunity130 Cohort A. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium.
- Lyons TG. Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20 (11): 82. DOI: 10.1007/s11864-019-0682-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Прогностическая роль клинико-биологических факторов и параметров гормонального фона у больных первично неоперабельным HER2-негативным раком молочной железы

Н.Ю. Саманева^{✉1}, Л.Ю. Владимирова¹, И.В. Колядина², Е.М. Франциянц¹, А.Э. Сторожакова¹, В.А. Бандовкина¹, Е.А. Калабанова¹, С.Н. Кабанов¹, Я.В. Светицкая¹, А.В. Тишина¹, М.О. Ежова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

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

Аннотация

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции как в структуре онкологической заболеваемости, так и статистике мировой смертности у женщин. Проблеме гормонозависимости уделяется достаточно большое внимание, однако до сих пор нерешенными остаются вопросы использования прогностических маркеров и предикторов в рутинной практике онколога.

Цель. Изучить и проанализировать прогностическое значение клинико-биологических факторов и параметров гормонального фона у больных первично неоперабельным HER2-негативным РМЖ, получивших неoadъювантную химиотерапию.

Материалы и методы. В исследование включены 162 женщины с местно-распространенным первично неоперабельным HER2-негативным РМЖ. Больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 58 больных, у которых наблюдалось раннее прогрессирование заболевания в сроки от 6 до 12 мес после радикального хирургического лечения. Во 2-ю группу включены 104 пациентки с отсутствием прогрессирования в течение 2 лет после радикального хирургического лечения. Во всех случаях диагноз верифицирован гистологически, иммуногистохимически. Радиоиммунным методом определяли уровень пролактина, прогестерона, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона, тестостерона и кортизола. В качестве рефересных значений использованы показатели маркеров в крови – образцы плазмы 20 здоровых доноров. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 7.0 и MedCalc (версия 9.3.5.0). Все больные получили противоопухолевое комплексное лечение согласно клиническим рекомендациям.

Результаты. При анализе общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БВ) у больных в 1-й группе получены следующие результаты: медиана БВ при люминальном В подтипе – 9 мес, при тройном негативном раке (ТНР) – 8 мес. Полугодовая БВ при люминальном В подтипе – 87,5%, при ТНР – 79,4%, $p=0,37985$. Одногодичная БВ независимо от биологического подтипа $1,72 \pm 1,7\%$. ОВ при люминальном В подтипе – 25 мес, при ТНР – 26 мес. Однолетняя ОВ при люминальном В подтипе – 100%, при ТНР – 93,9%, $p=0,138$; 2-летняя ОВ при люминальном В подтипе – 54,2%, при ТНР – 55,9%, $p=0,697$; 3-летняя ОВ при люминальном В подтипе – 37,5%, а при ТНР – 41,2%, $p=0,639$. При анализе ОВ и БВ у больных 2-й группы получили следующие результаты. Медиана БВ при всех биологических подтипах не достигнута. Трехлетняя выживаемость во всей группе независимо от биологического подтипа составила 100%. Медиана ОВ у всех больных независимо от подтипа РМЖ не достигнута. Трехлетняя ОВ составила 100%. Изучение гормонального фона в динамике лечения показало снижение уровня эстрадиола крови в 1,6 раза во всех группах больных. В 1-й группе отмечено снижение показателей прогестерона в 2,1 раза, тестостерона – в 2,4 раза и ЛГ – в 2,1 раза при всех биологических подтипах РМЖ ($p \leq 0,05$). Во 2-й группе имели снижение уровня кортизола в 2 раза и пролактина в 3 раза при всех биологических подтипах РМЖ, повышение уровня ЛГ в 1,6 раза при люминальном А и В подтипах.

Заключение. Выявлено схожее агрессивное течение заболевания при ТНР и люминальном раке с первичной гормонорезистентностью. Исследование половых гормонов, гормонов гипофиза и кортизола у больных РМЖ вне зависимости от биологического подтипа имеет важное клиническое значение. Все это необходимо учитывать при прогнозировании течения заболевания и выработке дальнейшей лечебной тактики.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, общая выживаемость, гормонорезистентность, половые гормоны, кортизол

Для цитирования: Саманева Н.Ю., Владимирова Л.Ю., Колядина И.В., Франциянц Е.М., Сторожакова А.Э., Бандовкина В.А., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Светицкая Я.В., Тишина А.В., Ежова М.О. Прогностическая роль клинико-биологических факторов и параметров гормонального фона у больных первично неоперабельным HER2-негативным раком молочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 82–87. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200716

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Саманева Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0843-6012; SPIN-код: 1181-0659

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1, рук. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: lubovurieva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4822-5044; SPIN-код: 4857-6202

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

[✉]Natalia Iu. Samaneva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0843-6012; SPIN code: 1181-0659

Liubov Iu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: lubovurieva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4822-5044; SPIN code: 4857-6202

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Prognostic role of clinical and biological factors and parameters of hormonal profile in patients with primary inoperable HER2-negative breast cancer

Natalia Iu. Samaneva^{✉1}, Liubov Iu. Vladimirova¹, Irina V. Kolyadina², Elena M. Frantsiyants¹, Anna E. Storozhakova¹, Valeriya A. Bandovkina¹, Elena A. Kalabanova¹, Sergei N. Kabanov¹, Iana V. Svetitskaya¹, Anna V. Tishina¹, Mariia O. Ezhova¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

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

Abstract

Relevance. Breast cancer (BC) is among the most common cancers and the leading causes of cancer death in women worldwide. Much attention is paid to the problem of its hormoneresistance; however, the issues of using prognostic markers and predictors in routine cancer clinical practice remain unresolved.

Aim. Study and analysis of prognostic significance of clinical and biological factors and parameters of the hormonal profile in patients with primary inoperable HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy.

Materials and methods. The study included 162 patients with locally advanced primary inoperable HER2-negative breast cancer. Patients were divided into 2 groups. Group 1 included 58 patients with early disease progression within 6 to 12 months after radical surgical treatment. Group 2 included 104 patients with no disease progression within 2 years after radical surgical treatment. In all cases, diagnosis was verified histologically and immunohistochemically. Levels of prolactin, progesterone, estradiol, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone, testosterone and cortisol were measured by RIA. The blood plasma values in 20 healthy donors were used as reference one. The data were processed using the Statistica 7.0 and MedCalc (version 9.3.5.0) programs. All patients received combination antitumor treatment according to clinical guidance.

Results. An analysis of the overall (OS) and event-free (EFS) survival in group 1 showed that the median EFS in patients with luminal B BC was 9 months, with triple-negative BC (TNBC) – 8 months. 6-month EFS in luminal B subtype was 87.5%, in TNBC – 79.4%, $p=0.37985$. 1-year EFS was $1.72\pm 1.7\%$ regardless of the biological subtype. The median OS in luminal B BC was 25 months, in TNBC – 26 months. 1-year OS in luminal B BC – 100%, in TNBC – 93.9%, $p=0.138$. 2-year OS in luminal B BC – 54.2%, in TNBC – 55.9%, $p=0.697$. 3-year survival in luminal B BC – 37.5%, in TNBC – 41.2%, $p=0.639$. An analysis of OS and EFS in group 2 showed that the median EFS was not reached for all biological subtypes. 3-year survival in the group was 100% regardless of the biological subtype. The median OS was not reached for all biological subtypes. 3-year OS in the group was 100%. An analysis of the hormonal profile in the treatment dynamics showed decreased levels of estradiol in all groups of patients (by 1.6 times). In group 1, progesterone was decreased by 2.1 times, testosterone by 2.4 times and LH by 2.1 times in all BC subtypes ($p\leq 0.05$). Patients of group 2 showed 2 times reduced cortisol and 3 times reduced prolactin in all BC subtypes, while LH levels were elevated by 1.6 times in luminal A and B BC.

Conclusion. Aggressive course was observed similarly in triple-negative cancer as well as in luminal cancer with primary hormone resistance. Studying of pituitary and sex hormones and cortisol have a great clinical significance in patients with all biological subtypes of BC. This should be taken into account when predicting the course of the disease and developing further treatment options.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, overall survival, hormoneresistance, sex hormones, cortisol

For citation: Samaneva NIu, Vladimirova LIu, Kolyadina IV, Frantsiyants EM, Storozhakova AE, Bandovkina VA, Kalabanova EA, Kabanov SN, Svetitskaya IaV, Tishina AV, Ezhova MO. Prognostic role of clinical and biological factors and parameters of hormonal profile in patients with primary inoperable HER2-negative breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 82–87. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200716

Францияз Елена Михайловна – д-р биол. наук, проф., зам. ген. дир. по науке, рук. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: super.gormon@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3618-6890; SPIN-код: 9427-9928

Сторожакова Анна Эдуардовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: maymur@list.ru; ORCID: 0000-0003-0965-0264; SPIN-код: 2804-7474

Бандовкина Валерия Ахтямовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: valerryana@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2302-8271; SPIN-код: 8806-2641

Калабанова Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0158-3757; SPIN-код: 9090-3007

Кабанов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8628-4240; SPIN-код: 6369-0824

Светицкая Яна Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: tenero_passione@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5371-0709

Тишина Анна Викторовна – врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: tishina@sc-te.ru; ORCID: 0000-0002-7990-8710; SPIN-код: 7686-3707

Ежова Мария Олеговна – врач клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: masha-vrach@mail.ru

Elena M. Frantsiyants – D. Sci. (Biol.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: super.gormon@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3618-6890; SPIN code: 9427-9928

Anna E. Storozhakova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: maymur@list.ru; ORCID: 0000-0003-0965-0264; SPIN code: 2804-7474

Valeriya A. Bandovkina – Cand. Sci. (Biol.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: valerryana@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2302-8271; SPIN code: 8806-2641

Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0158-3757; SPIN code: 9090-3007

Sergei N. Kabanov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8628-4240; SPIN code: 6369-0824

Iana V. Svetitskaya – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: tenero_passione@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5371-0709

Anna V. Tishina – oncologist, National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: tishina@sc-te.ru; ORCID: 0000-0002-7990-8710; SPIN code: 7686-3707

Mariia O. Ezhova – doctor, National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: masha-vrach@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место как в структуре онкологической заболеваемости (25,2% всех злокачественных опухолей), так и статистике мировой смертности у женщин (14,7% смертей от злокачественных новообразований) [1, 2]. В настоящее время РМЖ представляется не единообразным заболеванием, а гетерогенной опухолью с различными биологическими подтипами, которые характеризуются разными эпидемиологическими факторами риска [3–5]. У молодых женщин по сравнению с женщинами в менопаузе РМЖ развивается в условиях другого гормонального фона. У них наблюдаются высокие концентрации стероидных гормонов, циклическое изменение их соотношения и больший процент эпителиальных клеток молочной железы, не прошедших все этапы своего онтогенеза. Проводя анализ гормональной насыщенности опухолевой ткани у больных РМЖ различного возраста, можно выделить общую направленность изменений в сторону гиперпролактинемии, абсолютной или относительной гиперэстрогении, гипоандрогении и прогестеронового дефицита [6, 7]. Стероидные гормоны являются главными стимуляторами роста и развития РМЖ. Как известно, около 70% злокачественных опухолей молочной железы содержат рецепторы стероидных гормонов, что является основанием для проведения гормонотерапии у большинства больных РМЖ [8, 9]. Эндокринотерапия является основным видом лечения больных с гормоночувствительным РМЖ; однако эта терапия не всегда оправдывает надежды врача-онколога, и в ряде случаев мы видим развитие эндокринорезистентности. Резистентность к гормональной терапии может быть первичной или вторичной. Первичная резистентность проявляется прогрессированием в течение первых 2 лет адъювантной эндокринной терапии либо в течение первых 6 мес 1-й линии эндокринной терапии по поводу метастатического РМЖ. Под вторичной резистент-

ностью понимается прогрессирование после 2 лет от начала адъювантного лечения, но до 12 мес после окончания адъювантной эндокринной терапии либо после 6 мес эндокринной терапии по поводу метастатического РМЖ [8, 9]. Для пациентов с гормон-позитивным HER2-негативным РМЖ в менопаузе, у которых наблюдается прогрессирование заболевания после эндокринотерапии тамоксифеном через 2 года, появилась новая опция лечения с применением препаратов группы высокоселективного ингибитора киназ CDK4/6 и ингибиторов ароматазы. У больных, получавших указанную выше комбинацию противоопухолевых лекарственных препаратов, по данным литературы, достигнут длительный ответ на терапию 27 мес, с достижением полного ответа на лечение в течение 8 мес [10].

В настоящее время активно изучаются молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе резистентности к эндокринной терапии; некоторые исследования уже выявили потенциально новые терапевтические стратегии для преодоления эндокринной резистентности при РМЖ [11–14]. Поиск новых маркеров, позволяющих наиболее полно и в ранние сроки выявить особенности развития опухолевого процесса с возможностью в дальнейшем подобрать персонализированные подходы к терапии, является одной из актуальных задач современной онкологии [15]. Индивидуальный подход к лечению каждой пациентки, основанный на молекулярно-биологических особенностях опухоли, позволяет не только улучшить качество жизни, но и увеличить показатели общей выживаемости (ОВ) у женщин с РМЖ.

Цель исследования – изучить и проанализировать прогностическое значение клинико-биологических факторов и параметров гормонального фона у больных первично неоперабельным HER2-негативным РМЖ, получивших неoadъювантную химиотерапию (НАХТ).

Таблица 1. Непосредственные результаты лекарственной терапии после курсов НАХТ в зависимости от биологического подтипа опухоли, абс. (%±SE)
Table 1. Immediate results of drug therapy after courses of neoadjuvant chemotherapy, depending on the biological subtype of the tumor, abs. (%±SE)

Ответ на лечение (клинический)	Общее число больных (n=162)				
	1-я группа (n=58)		2-я группа (n=104)		
	Люм В HER2/neu (-) (n=24)	ТНР (n=34)	Люм А (n=42)	Люм В HER2/neu (-) (n=40)	ТНР (n=22)
ПО	9 (37,5±9,9)	8 (23,5±7,3)*	15 (35,7±7,4)	14 (35,0±7,5)	13 (59,1±10,5)* (p=0,0072)
ЧО	5 (20,8±8,3)*	12 (35,3±8,2)	20 (47,6±7,7)	21 (52,5±7,9)* (p=0,0124)	9 (40,9±10,5)
Общий ответ (ПО+ЧО)	14 (58,3±10,1)*	20 (61,8±8,3)*	35 (83,3±5,8)	35 (87,5±5,2)* (p=0,0076)	22 (100,0)* (p=0,001)
Стабилизация	7 (29,2±9,3)	10 (29,4±7,8)*	7 (16,7±5,8)	5 (12,5±5,2)	0*
Прогрессирование	3 (12,5±6,8)	4 (11,8±5,5)	0	0	0

Примечание. SE – стандартная ошибка, Люм А – люминальный А подтип, Люм В HER2/neu (-) – люминальный В HER2/neu (-) негативный подтип; ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ.

*Разница показателей достоверна по отношению к аналогичной подгруппе 1-й группы (p≤0,05).

*The difference in indicators is significant in relation to a similar subgroup of the 1st group (p≤0.05).

Таблица 2. ОВ и БВ в группе с ранним прогрессированием (до 1 года после радикальной операции)
Table 2. Overall survival and event-free survival in the group with early progression (up to 1 year after radical surgery)

Показатель	1-я группа		Достоверность, p
	Люминальный В	ТНР	
БВ			
Медиана, мес	9	8	–
6-месячная	87,5%	79,4%	0,37985
1-летняя	1,7%	1,7%	–
ОВ			
Медиана, мес	25	26	–
1-летняя	100%	93,9%	0,138
2-летняя	54,2%	55,9%	0,697
3-летняя	37,5%	41,2%	0,639

Материалы и методы

Проанализированы данные о 162 больных местно-распространенным HER2-негативным РМЖ, которые получили противоопухолевое комплексное лечение, включающее: НАХТ (последовательное применение 4 курсов по схеме АС, 4 курса препаратами таксанового ряда), радикальное хирургическое лечение (РХЛ) и лучевую терапию согласно клиническим рекомендациям. В дальнейшем пациентки с люминальными подтипами РМЖ получали гормонотерапию согласно общепринятым стандартам.

В соответствии с течением заболевания больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 58 больных, у которых наблюдалось раннее прогрессирование заболевания (местный рецидив или отдаленное метастазирование) в сроки от 6 до 12 мес после РХЛ. Во 2-ю группу вошли 104 пациентки с отсутствием прогрессирования в течение 2 лет после РХЛ. Наибольшее число женщин в обеих группах находилось в менопаузе: в 1-й группе их количество составило 50 (86,2%) человек, во 2-й группе – 89 (85,6%) человек. Все пациентки имели III стадию заболевания, наиболее часто отмечена IIIВ стадия: в 1-й группе – у 35 (60,34%) больных, во 2-й группе – у 69 (66,34%) больных. Самая частая установленная распространенность опухоли по клинической классификации cTNM в обеих группах – T4N1M0 [23 (39,66%) пациентки в 1-й группе и 41 (39,42%) – во 2-й группе].

Изучены клиничко-биологические факторы прогноза, ассоциирующиеся с течением заболевания; морфологические и иммуногистохимические исследования выполнялись на базе патоморфологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии» согласно стандартному алгоритму с использованием антител Ki-67 (SP6) SpringBio – 1:200; ER (SP1) Cell Marque – 1:250; PR (Y85) Cell Marque – 1:100; HER2/neu (4B5) Ventana Med. Systems-RTU. Радиоиммунным методом определяли уровень пролактина, прогестерона, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона и кортизола (стандартные тест-наборы фирмы «Иммунотех», Чехия; анализатор «Ариан», Россия). В качестве референсных значений использованы показатели маркеров в крови – образцы плазмы 20 здоровых доноров. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 7.0 и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты

Одним из главных факторов, определяющих эффект от комплексного лечения РМЖ и ответ на НАХТ, оказался биологический подтип опухоли. Пациентки с тройным негативным подтипом в обеих группах имели достоверную разницу в достижении полного (23,5% против 59,1%, $p=0,0072$) и общего ответа на лечение (61,8% против 100%, $p=0,001$). Больные, достигшие полного клинического ответа на лечение, имели благоприятный прогноз. У женщин с люминальным В подтипом зафиксировано отличие в частоте достижения частичного ответа на проведенную НАХТ (20,8% в 1-й группе против 52,5% во 2-й группе, $p=0,0124$), достижение общего ответа достоверно больше наблюдалось во 2-й группе (87,5% против 58,3%, $p=0,001$); табл. 1.

Проанализирована ОВ и бессобытийная выживаемость (БВ) у больных в зависимости от биологического типа опухоли в общих группах. В 1-й группе больных (прогрессирование до 1 года после радикальной операции) медиана БВ при люминальном В подтипе – 9 мес, при тройном негативном раке (ТНР) – 8 мес. Полугодовая БВ при люминальном В подтипе составила 87,5%, при ТНР – 79,4%, $p=0,37985$ (Log-Rank test). Одногодичная БВ не зависела от биологического подтипа и составила 1,72±1,7%. Медиана ОВ при люминальном В подтипе составила 25 мес, при ТНР – 26 мес. При этом 1-летняя выживаемость при люминальном В подтипе составила 100%, при ТНР – 93,9%, $p=0,138$ (Log-Rank test). Двухлетняя ОВ при люминальном В подтипе составила 54,2%, при ТНР – 55,9%, $p=0,697$ (Log-Rank test). Трехлетняя выживаемость при люминальном В подтипе составила 37,5%, а при ТНР – 41,2%, $p=0,639$ (Log-Rank test); табл. 2.

При анализе ОВ и БВ у больных 2-й группы (без прогрессирования в течение более 2 лет после радикальной операции) медиана БВ и ОВ при всех биологических подтипах не достигнута (табл. 3). Трехлетняя БВ и ОВ во всей группе независимо от биологического подтипа составила 100% (см. табл. 3).

Таким образом, представленные данные показывают, что течение заболевания у больных, имеющих люминальный рак с первичной резистентностью, аналогично по агрессивности с течением при трижды негативном подтипе. Также изучено влияние химиотерапии на гормональный статус исследуемых больных в менопаузе.

Таблица 3. ОВ и БВ во 2-й группе (без прогрессирования в течение более 2 лет после радикальной операции)
Table 3. Overall survival and event-free survival in group 2 (no progression for more than 2 years after radical surgery)

Показатель	2-я группа			Достоверность
	Люминальный А	Люминальный В	ТНР	
БВ				
Медиана	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута	–
3-летняя	100%	100%	100%	–
ОВ				
Медиана	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута	–
3-летняя	100%	100%	100%	–

Таблица 4. Уровень гормонов в крови больных РМЖ с последующей ремиссией в течение не менее 2 лет после РХЛ
Table 4. The level of hormones in the blood of patients with breast cancer with subsequent remission for at least 2 years after radical surgical treatment

Показатель	Доноры	Люминальный А		Люминальный В		ТНР	
		до лечения	после ХТ	до лечения	после ХТ	до лечения	после ХТ
Пролактин, мкМЕ/мл	395,1±77,6	608,7±41,5 ¹	200,2±10,3 ²	905,5±67,5 ¹	297,3±18,5 ^{1,2}	192,3±13,4 ¹	180,2±17,7 ¹
Прогестерон, нМ/мл	2,7±0,2	1,1±0,09 ¹	1,1±0,05 ¹	1,4±0,3 ²	1,6±0,4 ¹	1,5±0,06 ¹	1,4±0,04 ¹
Эстрадиол, пМ/мл	258,4±12,2	447,8±45,4 ¹	256,1±10,3 ^{1,2}	566,8±50,9 ¹	356,1±20,5 ^{1,2}	395,1±19,6 ¹	212,5±11,3 ^{1,2}
ЛГ, мМЕ/мл	40,5±15,4	14,9±1,2 ¹	25,2±6,9 ²	12,7±2,3 ¹	20,8±1,6 ^{1,2}	14,9±1,1 ¹	18,3±3,3 ^{1,2}
ФСГ, мМЕ/мл	72,9±14,6	40,3±9,9 ¹	46,2±8,4 ¹	37,6±6,5 ¹	43,1±2,7 ¹	78,8±3,1	64,9±9,2
Тестостерон, нМ/мл	2,5±0,2	1,7±0,3 ¹	1,7±0,2 ¹	1,6±0,2 ¹	1,7±0,07 ¹	1,6±0,09 ¹	1,7±0,05 ¹
Кортизол, нг/мл	480,3±34,6	455,9±11,7	188,6±12,9 ^{1,2}	551,9±24,6 ¹	322,3±23,5 ^{1,2}	482,5±19,3 ¹	245,5±19,2 ^{1,2}

Здесь и далее в табл. 5: ¹ достоверно по отношению к показателям доноров; ² достоверно по отношению к этапу «до лечения» ($p<0,05$); ХТ – химиотерапия.
 Here and below in table 5: ¹ statistically significant difference to donor's level; ² statistically significant difference to the level before treatment ($p<0,05$).

Таблица 5. Уровень гормонов в крови больных РМЖ с последующей прогрессией в течение 6–12 мес после РХЛ
Table 5. The level of hormones in the blood of patients with breast cancer with subsequent progression within 6–12 months after radical surgery

Показатель	Доноры	Люминальный В		ТНР	
		до лечения	после ХТ	до лечения	после ХТ
Пролактин, мкМЕ/мл	395,1±77,6	151,7±24,3 ¹	155,7±21,5 ¹	129,7±16,3	148,9±11,9 ¹
Прогестерон, нМ/мл	2,7±0,2	0,7±0,05 ¹	0,4±0,02 ^{1,2}	0,9±0,1 ¹	0,4±0,08 ¹
Эстрадиол, пМ/мл	258,4±12,2	857,6±65,5 ¹	341,9±23,5 ^{1,2}	695,6±38,8 ¹	402,8±0,9 ^{1,2}
ЛГ, мМЕ/мл	40,5±15,4	17,5±2,3 ¹	6,5±1,4 ^{1,2}	22,4±3,1 ¹	14,9±2,5 ¹
ФСГ, мМЕ/мл	82,9±14,6	7,7±0,8 ¹	49,3±6,7 ^{1,2}	35,7±7,1 ¹	46,6±12,3 ¹
Тестостерон, нМ/мл	2,5±0,6	1,6±0,4 ¹	0,5±0,03 ^{1,2}	3,4±0,6	2,1±0,4
Кортизол, нг/мл	480,3±34,6	251,0±12,9 ¹	284,2±22,5 ¹	185,4±14,2 ¹	242,8±19,7 ¹

Представлялось интересным оценить изучаемые показатели до лечения в зависимости от биологического подтипа опухоли у больных с последующей ремиссией в течение не менее 2 лет после РХЛ (табл. 4). Так, при люминальном А подтипе повышены следующие показатели по сравнению со здоровыми донорами: эстрадиол – в 1,7 раза ($p<0,05$), пролактин – в 1,5 раза ($p<0,05$), также отмечено снижение ФСГ – в 1,8 раза ($p<0,05$). При люминальном В подтипе отмечено повышение следующих показателей: эстрадиола – в 2,2 раза, пролактин – в 2,3 раза ($p<0,05$), также отмечено понижение уровня ФСГ в 1,9 раза ($p<0,05$). При ТНР повышен только эстрадиол – в 1,5 раза ($p<0,05$), снижены пролактин – в 2,1 раза, тестостерон – в среднем в 1,5 раза ($p<0,05$), прогестерон – в 2,1 раза и ЛГ – в 2,9 раза.

После проведенных курсов НАХТ при люминальном А подтипе уровень эстрадиола снизился в сравнении с данными до лечения в 1,7 раза ($p<0,05$), пролактина – в 3 раза, кортизола – в 2,4 раза ($p<0,05$), повысился уровень ЛГ – в 1,7 раза ($p<0,05$). При люминальном В подтипе уровень эстрадиола снизился в 1,6 раза ($p<0,05$), пролактина – в среднем в 3 раза, кортизола – в 1,7 раза ($p<0,05$), повысился уровень ЛГ в 1,6 раза. У больных ТНР снижался уровень эстрадиола в 1,8 раза и кортизола – в 2 раза ($p<0,05$), не наблюдалось изменений в уровне пролактина и ЛГ (см. табл. 4).

Нами также изучены больные с ранним прогрессированием в сроки 6–12 мес после РХЛ (табл. 5). До начала НАХТ в крови больных этой группы большинство показателей было ниже, чем у доноров. При люминальном В подтипе отмечено снижение уровня пролактина в 2,6 раза ($p<0,05$), уровня прогестерона – в 3,7 раза, уровня ЛГ – в 2,3 раза, тестостерона – в 3,2 раза, только уровень эстрадиола до начала лечения был выше – в 3,3 раза. При ТНР отмечено снижение уровня пролактина и прогестерона в 3 раза, ЛГ – в 1,8 раза ($p<0,05$), ФСГ – в 2,3 раза ($p<0,05$), напротив, тестостерон и эстрадиол повышены – в 1,4 и 2,7 раза соответственно ($p<0,05$).

После проведения НАХТ отмечено снижение практически всех показателей относительно показателей до лечения при люминальном В подтипе: прогестерона – в 1,75 раза ($p<0,05$), тестостерона – в 3,2 раза ($p<0,05$), ЛГ – в 2,7 раза, эстрадиола – в 2,5 раза, при этом увеличился уровень ФСГ в 6,4 раза. При ТНР отмечено снижение прогестерона в 2,5 раза, тестостерона – в 1,6 раза ($p<0,05$), ЛГ – в 1,5 раза ($p<0,05$), эстрадиола – в 1,7 раза ($p<0,05$) [15].

Обсуждение

РМЖ является биологически гетерогенным заболеванием, подтипы которого различаются между собой особенностями течения процесса, прогнозом и лечением, в связи с чем поиск новых значимых факторов прогноза, изучение уже суще-

ствующих известных биомаркеров у пациенток с HER2-негативным РМЖ представляется важной и современной задачей. По данным некоторых исследований, уровень экспрессии рецепторов белка p53 при люминальных подтипах различен. При гормон-позитивных опухолях высокий уровень экспрессии p53 ассоциирован с гиперэкспрессией или мутацией HER2/neu [16–21]. Вне зависимости от биологического подтипа опухоли пациентки с ранним прогрессированием (до 1 года после радикальной операции) имеют неблагоприятный прогноз и крайне низкие показатели выживаемости ($p>0,05$): при люминальном HER2-негативном раке медиана ОБ составила 25 мес, показатели 1-, 2- и 3-летней ОБ – 100, 54,2 и 37,5% соответственно. При ТНР медиана ОБ составила 26 мес, показатели 1-, 2- и 3-летней ОБ – 93,9, 55,9 и 41,2%. Таким образом, несмотря на значительный прорыв в лечении гормонзависимого РМЖ и всеобщее мнение о его благоприятном течении, по результатам нашего исследования можно сделать вывод, что пациентки с ранним прогрессированием (до 1 года после радикальной операции) имеют неблагоприятный прогноз и крайне низкие показатели выживаемости. Полученные данные демонстрируют схожее агрессивное течение заболевания при ТНР и люминальном раке с первичной гормонорезистентностью. Это необходимо учитывать при прогнозировании течения заболевания и выработке дальнейшей лечебной тактики в данной непростой клинической ситуации. Изучение гормонального фона в динамике лечения показало снижение уровня эстрадиола крови в 1,6 раза во всех группах больных. Пациентки с длительной ремиссией заболевания имели снижение уровня кортизола в 2 раза и пролактина – в 3 раза при всех биологических подтипах РМЖ, повышение уровня ЛГ в 1,6 раза при люминальном А и В подтипах. В крови больных при раннем прогрессировании до 12 мес после РХЛ отмечено снижение показателей прогестерона в 2,1 раза, тестостерона – в 2,4 раза и ЛГ – в 2,1 раза при всех биологических подтипах РМЖ ($p\leq 0,05$).

Заключение

Результаты нашего исследования показали важность изучения показателей уровней эстрадиола, кортизола, пролактина и прогестерона в крови больных не только люминальным раком, но и раком с тройным негативным фенотипом. Оценка динамики данных показателей гормонального фона у больных первично неоперабельным РМЖ может играть важную роль для прогнозирования дальнейшего течения заболевания и выделения группы риска развития рецидива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Globocan 2018 Latest global cancer data. Available at: <https://www.iarc.fr/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/>. Accessed: 20.07.2020.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV (Ed). Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2019 (in Russian)].
- Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2013; 59 (3): 288–91 [Semiglazov VF. Novye podkhody k lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Voprosy onkologii. 2013; 59 (3): 288–91 (in Russian)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2013-59-3-288-91
- Семиглазов В.Ф., Имянитов Е.Н., Дашян Г.А. Молекулярно-генетические обоснования гетерогенности злокачественных опухолей. Медицинский академический журнал. 2009; 9 (4): 37–40. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/9394>. Ссылка активна на: 08.07.2020 [Semiglazov VF, Imyanitov EN, Dashian GA. Molekularno-geneticheskie obosnovaniya geterogenosti zlokachestvennykh opukholei. Meditsinskii akademicheskii zhurnal. 2009; 9 (4): 37–40. Available at: <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/9394>. Accessed: 08.07.2020 (in Russian)].
- 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 [Koliadina IV, Andreeva IuYu, Frank GA, Poddubnaia IV. Rol' biologicheskoi geterogenosti pri retsidiviruiushchem i metastaticheskom rake molochnoi zhelezy. Arkhiv patologii. 2018; 80 (6): 62–7 (in Russian)]. DOI: 10.17116/patol20188006162
- Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* 2009; 11 (3): R31. DOI: 10.1186/bcr2261
- Кит О.И., Францианц Е.М., Бандовкина В.А., и др. Уровень половых гормонов и пролактин в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. Фундаментальные исследования. 2013; 7-3: 560–4. Режим доступа: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32055> Ссылка активна на: 07.08.2020 [Kit OI, Frantsiants EM, Bandovkina VA, et al. Uroven' polovykh hormonov i prolaktina v tkani zlokachestvennykh opukholei molochnoi zhelezy u bol'nykh raznogo vozrasta. Fundamentalnye issledovaniia. 2013; 7-3: 560–4 Available at: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32055>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–57. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO №3s2. 2019; 9: 128–163 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO №3s2. 2019; 9: 128–163 (in Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163
- Владимирова Л.Ю., Сторозакова А.Э., Снежко Т.А., и др. Гормонположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. Южно-Российский онкологический журнал. 2020; 1 (2): 46–51 [Vladimirova Llu, Storozhakova AE, Snezhko TA, et al. Gormonpolozhitel'nyi HER2-negativnyi metastaticheskii rak molochnoi zhelezy: primatiye reshenii v real'noi klinicheskoi praktike. Iuzhno-Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2020; 1 (2): 46–51 (in Russian)]. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-6
- Fox EM, Arteaga CL, Miller TW. Abrogating endocrine resistance by targeting ERa and PI3K in breast cancer. *Front Oncol* 2012; 2: 145. DOI: 10.3389/fonc.2012.00145
- Rani A, Stebbing J, Giamas G, et al. Endocrine resistance in hormone receptor positive breast cancer—from mechanism to therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 245. DOI: 10.3389/fendo.2019.00245
- Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О., и др. Рибоциклин в лечении гормонорезистивного HER2-негативного рака молочной железы. Медицинский совет. 2019; 10: 72–80 [Gan'shina IP, Filonenko DA, Gordeeva OO, et al. Ribotsiklib v lechenii gormonopozitivnogo HER2-negativnogo raka molochnoi zhelezy. Meditsinskii sovet. 2019; 10: 72–80 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-10-72-80
- Колядина И.В. Новые результаты комбинированной эндокринотерапии с рибоциклом. Фарматека. 2019; 26 (12): 60–5 [Koliadina IV. Novye rezul'taty kombinirovannoi endokrinoterapii s ribotsiklibom. Farmateka. 2019; 26 (12): 60–5 (in Russian)]. DOI: 10.18565/pharmateka.2019.12.60-65
- Сагажянц А.Б., Саманева Н.Ю., Златник Е.Ю., и др. Динамика уровня циркулирующих опухолевых клеток в крови больных местнораспространенным раком молочной железы при проведении химиотерапии. Современные проблемы науки и образования. 2019; 6. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29299>. Ссылка активна на: 07.08.2020 [Sagajants AB, Samaneva NU, Zlatnik EYu, et al. Dinamika urovnya tsirkuliruiushchikh opukholevykh kletok v krvi bol'nykh mestnorasprostrannym rakom molochnoi zhelezy pri provedenii khimioterapii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2019; 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29299>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Бандовкина В.А., Францианц Е.М., Черярина Н.Д., и др. Ответ на химиотерапию у больных раком молочной железы может зависеть не только от биологического подтипа опухоли, но и от гормонального статуса пациентки. Современные проблемы науки и образования. 2020; 5. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30177>. Ссылка активна на: 07.08.2020 [Bandovkina VA, Frantsiants EM, Cheriarna ND, et al. Otvet na khimioterapiiu u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy mozhnet zaviset' ne tol'ko ot biologicheskogo podtipa opukholi, no i ot gormonal'nogo statusa patientski. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2020; 5. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30177>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г., и др. Эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии в режиме PtoTx у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16 (2): 25–37 [Gordeeva OO, Koliadina IV, Zhukova LG, et al. Effektivnost' i bezopasnost' neoad'iuvantnoi khimioterapii v rezhime PtoTx u bol'nykh trizhdy negativnym rakom molochnoi zhelezy II–III stadii. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2020; 16 (2): 25–37 (in Russian)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37
- Чертова А.И., Славина Е.Г., Заботина Т.Н., и др. Взаимосвязь NKT-клеток и активированных CD25+ лимфоцитов периферической крови с продолжительностью безрецидивной и общей выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19 (6): 66–72 [Chertkova AI, Slavina EG, Zabolina TN, et al. Vzaimosviaz NKT-kletok i aktivirovannykh CD25+ limfotsitov perifericheskoi krvi s prodolzhitel'nost'iu bezreitsidivnoi i obshchei vyzhivaemosti bol'nykh trizhdy negativnym rakom molochnoi zhelezy. Sibirskii onkologicheskii zhurnal. 2020; 19 (6): 66–72 (in Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-66-72
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Павлюкова 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. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-lokalnogo-i-lekarstvennogo-lecheniya-raka-molochnoy-zhelezy-i-stadii-analiz-dannykh-za-poslednie-27-let>. Ссылка активна на: 07.08.2020 [Koliadina IV, Poddubnaia IV, Pavlikova OA, et al. Evoliutsiia neoad'iuvantnogo podkhoda pri pervichno-operabel'nom rake molochnoi zhelezy v posledniu dekadu: modnyi trend ili real'naia klinicheskaiia praktika? Sovremennaiia onkologiya. 2017; 19 (1): 9–16. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-lokalnogo-i-lekarstvennogo-lecheniya-raka-molochnoy-zhelezy-i-stadii-analiz-dannykh-za-poslednie-27-let>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Павлюкова 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. Режим доступа: <https://modernca.orscience.ru/1815-1434/article/view/27114>. Ссылка активна на: 07.08.2020 [Pavlikova OA, Kolyadina IV, Komov DV, 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. Available at: <https://modernca.orscience.ru/1815-1434/article/view/27114>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., и др. Экспрессия P53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы. Фундаментальные исследования. 2014; 10-1: 85–8. Режим доступа: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35219> Ссылка активна на: 07.08.2020 [Kit OI, Shatova IuS, Novikova IA, et al. Ekspressiia RS3 i BCL2 pri razlichnykh podtipakh raka molochnoi zhelezy. Fundamentalnye issledovaniia. 2014; 10-1: 85–8. Available at: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35219>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Антиангиогенная терапия при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом

И.П. Ганьшина^{✉1}, К.А. Иванова¹, О.О. Гордеева¹, А.В. Архипов², Л.Г. Жукова³

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет 10–24% всех случаев рака молочной железы (РМЖ), характеризуется отсутствием в опухоли рецепторов к эстрогенам, прогестерону и HER-2. Терапия данного заболевания является трудной клинической задачей. В отличие от гормоноположительного и HER-2-положительного РМЖ, при которых мы успешно применяем таргетные препараты (антиэстрогены и анти-HER-2-препараты), при ТНРМЖ мы долгое время не имели таких мишеней. Так, несмотря на впечатляющие результаты иммунотерапии метастатического ТНРМЖ, остается достаточно большая группа пациенток с отрицательным PD-L1-статусом, для которых необходимо разрабатывать иные стратегии лечения. Один из подходов в лечении злокачественных опухолей предусматривает воздействие не на опухолевые клетки, а на процесс новообразования сосудов в опухоли – ангиогенез. Антиангиогенные препараты положительно зарекомендовали себя при лечении большого количества злокачественных опухолей, но являются недооцененными для РМЖ (в том числе для тройного негативного фенотипа). Применение бевацизумаба в комбинации с цитостатиками на различных этапах лечения пациенток с РМЖ изучалось в многочисленных клинических исследованиях и продемонстрировало обнадеживающие результаты, в том числе и для ТНРМЖ, однако из-за отозванной регистрации Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США было незаслуженно забыто в ряде стран. В данном обзоре представлена роль бевацизумаба в терапии пациенток с ТНРМЖ и предложены условия, при которых назначение этого препарата было бы оправданным и приводило к лучшим результатам.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, ангиогенез, бевацизумаб, антиангиогенная терапия

Для цитирования: Ганьшина И.П., Иванова К.А., Гордеева О.О., Архипов А.В., Жукова Л.Г. Антиангиогенная терапия при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 88–92.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200763

REVIEW

Antiangiogenic therapy for breast cancer with triple negative phenotype

Inna P. Ganshina^{✉1}, Kristina A. Ivanova¹, Olga O. Gordeeva¹, Aleksandr V. Arkhipov², Liudmila G. Zhukova³

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

²National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

Abstract

Triple-negative breast cancer is 10–24% of all cases of breast cancer and is characterized by the absence of estrogen, progesterone, and HER-2 receptors in the tumor. The therapy of this illness is a difficult clinical case. In contrast to hormone-positive and HER-2-positive phenotypes, in which we successfully use targeted drugs (antiestrogens and anti-HER-2 drugs), for triple-negative breast cancer we have not had such targets for a long time. Thus, despite the impressive results of immunotherapy of triple-negative breast cancer, there remains a fairly large group of patients with negative PD-L1 status, for whom it is necessary to develop other treatment strategies. One of the approaches in the treatment of malignant tumors includes not the impact on tumor

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №5 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Иванова Кристина Анатольевна – клин. ординатор онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №5 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ivanova_ka7@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7087-2435

Гордеева Ольга Олеговна – врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8266-0218

Архипов Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии – химиотерапии и лучевой терапии ФГАУ «НМИЦ "Лечебно-реабилитационный центр"». E-mail: a.arkhipov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2921-5692

Жукова Людмила Григорьевна – проф. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: l.zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

[✉]Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Kristina A. Ivanova – Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ivanova_ka7@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7087-2435

Olga O. Gordeeva – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8266-0218

Aleksandr V. Arkhipov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center". E-mail: a.arkhipov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2921-5692

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: l.zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

cells, but the process of angiogenesis. Antiangiogenic drugs have positively proven themselves in the treatment of a large number of malignant tumors but are underestimated for breast cancer (including triple-negative phenotype). The use of bevacizumab in combinations with cytostatic drugs in breast cancer therapy (including triple-negative breast cancer) has been studied in a large number of clinical trials but was undeservedly forgotten in some countries due to the revoked FDA registration. This review presents the role of bevacizumab in the treatment of patients with triple-negative breast cancer and suggests the conditions when the administration of this drug is justified and leads to better results.

Keywords: triple-negative breast cancer, angiogenesis, bevacizumab, antiangiogenic therapy

For citation: Ganshina IP, Ivanova KA, Gordeeva OO, Arkhipov AV, Zhukova LG. Antiangiogenic therapy for breast cancer with triple negative phenotype. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 88–92. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200763

Введение

Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом (ТНРМЖ) составляет 10–24% всех случаев рака молочной железы (РМЖ), характеризуется отсутствием в опухоли рецепторов к эстрогенам, прогестерону и HER-2.

Терапия метастатического ТНРМЖ (мТНРМЖ) является трудной клинической задачей. В отличие от гормоноположительного и HER-2-положительного РМЖ, при которых мы успешно применяем таргетные препараты (антиэстрогены и анти-HER-2-препараты), при ТНРМЖ мы долгое время не имели таких мишеней. Тем не менее благодаря внедрению иммунотерапии в комбинации с химиотерапией (ХТ) в клиническую практику впервые при мТНРМЖ удалось перешагнуть рубеж общей выживаемости (ОВ) в 24 мес. Так комбинация атезолизумаба и пав-паклитаксела в 1-й линии лечения мТНРМЖ в группе пациентов с PD-L1-положительными опухолями продемонстрировала увеличение медианы ОВ до 25,0 мес (по сравнению с 15,5 мес в группе плацебо).

Однако только около 40% больных мТНРМЖ имеют положительный PD-L1-статус и, следовательно, имеют дополнительные опции в лечении. В то время как подавляющее большинство больных мТНРМЖ до настоящего времени не имеют других, дополнительных возможностей лечения и ХТ является единственным возможным вариантом лечения. Следовательно, все еще существует потребность в разработке эффективных режимов ХТ для лечения мТНРМЖ, которые позволят улучшить отдаленные результаты терапии.

Один из подходов в лечении злокачественных опухолей предусматривает воздействие не на опухолевые клетки, а на процесс новообразования сосудов в опухоли – ангиогенез.

Антиангиогенные препараты положительно зарекомендовали себя при лечении злокачественных новообразований ряда локализаций, но являются недооцененными для РМЖ (в том числе для тройного негативного фенотипа).

Опухолевый ангиогенез

Формирование новых кровеносных сосудов играет важнейшую роль в процессе метастазирования злокачественных опухолей, в том числе РМЖ. В 1971 г. J. Folkman опубликовал гипотезу о том, что по достижении опухолью нескольких миллиметров в диаметре в ее центре развивается гипоксия, являющаяся драйвером неоваскуляризации [1]. Гипоксия вызывает активацию сигнальных каскадов, которые регулируются гипоксия-индуцибельным фактором 1 (HIF1), что в дальнейшем ведет к увеличению экспрессии проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и факторы роста фибробластов (FGF). При этом снижается экспрессия антиангиогенных факторов, например тромбоспондина-1. В тот момент, когда действие проангиогенных факторов начинает превышать влияние антиангиогенных, происходит так называемое включение ангиогенеза, приводящее к формированию сосудистой сети опухоли с нарушенной архитектурой. На микроскопическом уровне визуализируются выраженные извитость опухолевых сосудов, наличие шунтов, анастомозов и слепых петель. Подобная организация кровеносного русла опухоли оказывает негативное влияние на доставку лекарственных препаратов. VEGF является ключевым регулятором ангиогенеза, а также важным фактором, способным усиливать проницаемость сосудистой стенки.

Согласно гипотезе R. Jain, ингибирование VEGF вызывает обратное развитие незрелых кровеносных сосудов, характерных для опухоли, в меньшей степени влияя на нормальные, зрелые сосуды. Также блокирование VEGF приводит к уменьшению проницаемости сосудистой стенки и тем самым снижает внутриопухолевое давление. Данные эффекты ингибиторов VEGF позволяют улучшить доставку цитостатиков к ткани опухоли, что усиливает противоопухолевый эффект ХТ и способствует преодолению химиорезистентности [2–4].

Применение антиангиогенных препаратов в терапии РМЖ

В настоящее время в Российской Федерации для лечения РМЖ зарегистрирован лишь один препарат из группы лекарственных средств, влияющих на опухолевый ангиогенез, – бевацизумаб. Бевацизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, селективно ингибирующим связывание VEGF с его рецепторами VEGFR1 (Flt-1) и VEGFR2 (Flk-1/KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли*.

В 2008 г. бевацизумаб в комбинации с паклитакселом был одобрен к применению в 1-й линии лечения HER-2-негативного метастатического РМЖ (мРМЖ). Регистрация препарата в США, Европе и России проведена на основании результатов исследования E2100, продемонстрировавшего статистически достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования (11,8 мес против 5,9 мес, отношение рисков – ОР 0,60; $p < 0,001$) и значимое увеличение общей эффективности (50% против 22%; $p < 0,0001$) у больных, получавших комбинацию бевацизумаба с паклитакселом, по сравнению с монотерапией паклитакселом [5]. Одногодичная выживаемость также была статистически достоверно выше в группе комбинированного лечения (81,4% против 74%; $p = 0,017$). Статистически достоверных различий в ОВ не отмечено (26,5 мес против 24,8 мес, ОР 0,87; $p = 0,14$). Эффективность бевацизумаба в комбинации с ХТ в 1-й линии лечения HER-2-негативного мРМЖ в отношении непосредственной эффективности и времени до прогрессирования болезни подтверждена результатами еще 2 рандомизированных исследований (AVADO и RIBBON-1), а также результатами исследования ATHENA, подтвердившего безопасность применения бевацизумаба с таксаносодержащей ХТ.

В клиническом исследовании III фазы AVADO изучались эффективность и безопасность применения комбинации бевацизумаба с доцетакселом в 1-й линии лечения HER2-негативного местно-рецидивирующего и мРМЖ. Авторы показали, что добавление бевацизумаба в дозе 15 мг/кг к доцетакселу приводит к статистически значимому увеличению медианы выживаемости без прогрессирования – ВБП (10,0 мес против 8,1 мес, ОР 0,67; $p = 0,0002$) и частоты объективных ответов – ЧОО (64,1% против 46,4%; $p = 0,0003$) в сравнении с монотерапией доцетакселом. При этом при использовании бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг также отмечалась тенденция к увеличению медианы ВБП (9,0 мес против 8,1 мес, ОР 0,8; $p = 0,045$) и ЧОО (55,2% против 46,4%; $p = 0,0739$), однако результаты не достигли статистической значимости [6].

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы RIBBON-1 оценивались эффективность и безопасность при-

*Инструкция по медицинскому применению препарата АвастинR (РН ЛС-000533 от 07.04.2016).

Время до прогрессирования у больных ТНРМЖ Time to progression in triple negative breast cancer patients	
Исследование/рукав	Медиана времени до прогрессирования, мес
E2100	
Паклитаксел (n=110)	5,3
Паклитаксел + бевацизумаб (n=122)	10,6
AVADO	
Доцетаксел (n=52)	6,1
Доцетаксел + бевацизумаб 15 мг/кг (n=59)	8,1
RIBBON-1	
Таксаны/антрациклины (n=46)	6,2
Таксаны/антрациклины + бевацизумаб (n=96)	6,5
Капецитабин (n=50)	4,2
Капецитабин + бевацизумаб (n=87)	6,1
ATHENA	
Таксаносодержащие режимы + бевацизумаб (n=585)	7,2

менения бевацизумаба в комбинации с несколькими стандартными режимами ХТ у пациенток с HER2-негативным мРМЖ. Все больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы: в исследуемой группе пациентам проводилось комбинированное лечение бевацизумабом (15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед) и цитостатиками, в контрольной группе использовалась только ХТ. Из режимов ХТ использовались схемы с включением таксанов (паклитаксела или доцетаксела), антрациклинов (АС, ЕС, FEC, FAC) и капецитабина. Вариант цитостатической терапии выбирался на усмотрение врача. В данном исследовании также показано статистически значимое увеличение медианы ВВП и ЧОО у пациенток в исследуемой группе, независимо от режима ХТ. В подгруппе пациентов, получавших лечение бевацизумабом в комбинации с антрациклин- или таксаносодержащими режимами ХТ, медиана ВВП составила 9,2 мес и была статистически достоверно выше, чем при использовании только ХТ, – 8,0 мес (ОР 0,64; $p < 0,001$). При терапии в режиме бевацизумаб + капецитабин медиана ВВП составила 8,6 мес в сравнении с 5,7 мес в контрольной группе (ОР 0,69; $p < 0,001$) [7].

В 2010 г. был представлен метаанализ трех описанных исследований, в котором изучалась роль добавления бевацизумаба к ХТ в 1-й линии лечения метастатического HER2-негативного РМЖ. Результаты проведенного метаанализа подтвердили статистически достоверное увеличение медианы ВВП и частоты общего эффекта при применении химиотаргетной терапии в сравнении с лечением только цитостатиками. Частота общего эффекта, оцененная у больных с измеряемыми проявлениями заболевания, увеличилась практически в 1,5 раза (49% против 32%). Кроме того, был получен статистически значимый выигрыш в уровне одногодичной выживаемости при применении ХТ в комбинации с бевацизумабом (81,6% против 76,5%; $p = 0,003$). По результатам данного метаанализа была выявлена подгруппа больных РМЖ, которые получили максимальное преимущество от добавления бевацизумаба к режиму лечения, – это пациентки с ТНРМЖ. У данной когорты больных при применении бевацизумаба в комбинации с паклитакселом был получен абсолютный выигрыш в 5,3 мес в отношении медианы ВВП в сравнении с монотерапией паклитакселом. Однако статистически достоверных различий в ОВ получено не было (26,7 мес против 26,4 мес, ОР 0,97; 95% доверительный интервал – ДИ 0,86–1,08; $p = 0,56$). Также в данном исследовании были проанализированы нежелательные явления, связанные с применением бевацизумаба: показано, что добавление бевацизумаба увеличивает количество фебрильных нейтропений (6,5% против 3,5%), а также приводит к развитию таких специфических побочных эффектов, как артериальная гипертензия (9,0% против 1,2%) и протеинурия (2,3% против 0%) [8].

В 2011 г. были представлены результаты еще одного клинического исследования – ATHENA, в котором также изучалось применение комбинации бевацизумаба с таксанами в качестве 1-й линии лечения местно-рецидивирующего или мРМЖ. В исследование были включены 2264 больных люминальным

HER2-негативным мРМЖ или же люминальным HER2-позитивным мРМЖ с доказанным прогрессированием заболевания после адъювантной трастузумабсодержащей терапии. Все пациентки получали бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед или 15 мг/кг каждые 3 нед в основном в комбинации с таксаносодержащими режимами ХТ. Однако допускалось применение других цитостатиков (за исключением антрациклинов) при наличии противопоказаний к паклитакселу или доцетакселу. I. Smith и соавт. продемонстрировали, что медиана времени до прогрессирования составила 9,7 мес (95% ДИ 9,4–10,1 мес), а ЧОО и профиль безопасности соответствовали результатам проведенных ранее клинических исследований AVADO и E2100. Медиана ОВ составила 25,2 мес (95% ДИ 24,0–26,3 мес), а одногодичная ОВ составила 72,7% [9, 10].

Подгрупповой анализ уже 4 клинических исследований (E2100, AVADO, RIBBON-1 и ATHENA) подтвердил, что для больных ТНРМЖ применение комбинированной терапии бевацизумабом и цитостатиками в 1-й линии значительно эффективнее, чем только ХТ (см. таблицу).

Тем не менее отсутствие статистически значимых различий в ОВ, а также некоторое увеличение токсичности при применении химиотаргетной терапии послужило поводом для Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) в 2011 г. отозвать разрешение на применение бевацизумаба для лечения РМЖ. Важно отметить, что в настоящее время спектр токсичности, возникающий на фоне применения бевацизумаба, является достаточно предсказуемым для химиотерапевтов и хорошо поддается коррекции. Также значимым является то, что оценка ОВ при мРМЖ является не до конца объективным параметром, так как зачастую после применения 2-й и последующих линий лечения эффект от 1-й линии нивелируется. Поэтому статистически достоверное увеличение медианы ВВП, продемонстрированное в исследованиях E2100, AVADO и RIBBON-1, является важным результатом, на который стоит обращать внимание.

Несмотря на отозванную регистрацию FDA, ученые продолжали изучать эффективность бевацизумаба для лечения РМЖ. Так, в 2014 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы IMELDA, в которое включались пациентки с мРМЖ, ранее не получавшие специфической терапии по поводу диссеминированного процесса. Как инициирующую терапию все больные получали бевацизумаб в комбинации с доцетакселом 3–6 курсов; далее при условии достижения объективного ответа (стабилизации болезни, частичного или полного ответа) пациентки рандомизировались на 2 группы: в контрольной группе продолжалось применение бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии, в исследуемой группе с этой целью бевацизумаб использовался в комбинации с капецитабином. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое увеличение медианы ВВП от начала 1-й линии лечения практически в 2 раза в группе комбинированной терапии в сравнении с другой группой (16,4 мес против 8,6 мес соответственно, ОР 0,38; 95% ДИ 0,27–0,55; $p < 0,0001$). В плане ОВ было также получено

статистически достоверное увеличение медианы ОВ в исследуемой группе до 39,0 мес в сравнении с контрольной группой, где она составила 23,7 мес (ОР 0,43; 95% ДИ 0,26–0,69; $p=0,0003$). При подгрупповом анализе было показано, что подобный подход эффективен не только в отношении люминального РМЖ, но и ТНРМЖ, а также для пациенток с тремя и более зонами метастазирования. При оценке безопасности выявлено увеличение частоты нежелательных явлений 3–4-й степени в группе комбинированного лечения, однако капецитабин является широко используемым цитостатиком для терапии опухолей различных локализаций, поэтому спектр его токсичности хорошо знаком практикующему химиотерапевту и поддается коррекции [11].

Что касается 2-й линии лечения, то эффективность и безопасность бевацизумаба были оценены в III фазе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования RIBBON-2. В исследование были включены 684 пациентки с метастатическим или местно-рецидивирующим HER2-негативным РМЖ. Обязательным условием было наличие не более одной линии ХТ по поводу диссеминированной болезни в анамнезе, при этом без использования антиангиогенных препаратов. Все больные были рандомизированы в соотношении 2:1: пациенткам в исследуемой группе проводилось лечение бевацизумабом в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед или 10 мг/кг каждые 2 нед в комбинации с ХТ, пациентки из контрольной группы получали только цитостатик по выбору врача. В качестве цитостатической терапии использовались паклитаксел, доцетаксел, nab-паклитаксел, капецитабин, гемцитабин и винорельбин. Первичной конечной точкой данного клинического исследования являлась ВБП, а вторичными конечными точками послужили ОВ и профиль безопасности. А. Brufsky и соавт. продемонстрировали, что добавление бевацизумаба во 2-й линии лечения способствует статистически значимому увеличению медианы ВБП, независимо от варианта ХТ (39,5 мес против 29,6 мес; $p=0,0072$). ЧОО была также статистически достоверно выше в исследуемой группе ($p=0,0193$). По результатам подгруппового анализа показано, что у пациенток с ТНРМЖ наблюдается максимальный выигрыш в ВБП (6,0 мес против 2,7 мес; $p=0,0006$) и непосредственной эффективности (41% против 18%; $p=0,0078$). Также у данной когорты больных наблюдалась тенденция к увеличению ОВ в сравнении с контрольной группой, однако результаты не достигли статистической значимости (17,9 мес против 12,6 мес; $p=0,0534$). При этом не было отмечено значимого усиления токсичности от добавления бевацизумаба к режиму ХТ [12, 13].

Следует упомянуть работы, в которых изучалось применение бевацизумаба и на неоадьювантном этапе. Достижение полной патоморфологической регрессии опухоли (pCR) при проведении неоадьювантной ХТ (НАХТ) является наиболее значимым фактором, напрямую коррелирующим с безрецидивной выживаемостью (БРВ), а также ОВ. По данным метаанализа, опубликованного в 2019 г. и включавшего 5 крупных рандомизированных клинических исследований ($n=4546$), было продемонстрировано, что добавление бевацизумаба к НАХТ у пациенток с HER2-негативным РМЖ позволяет статистически достоверно увеличить частоту pCR. Так, в группе больных, получавших бевацизумаб, наблюдалось относительное увеличение частоты pCR на 26% в сравнении с контрольной группой (ОР 1,26, 95% ДИ 1,15–1,38; $p<0,001$). Особое внимание следует уделить результатам подгруппового анализа, где показано, что у пациенток с ТНРМЖ достигался выигрыш в 30% в частоте достижения pCR при добавлении бевацизумаба на неоадьювантном этапе в сравнении с группой сравнения. Из 5 проанализированных исследований в 4 имелись данные о БРВ и ОВ. В исследуемой группе, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении БРВ ($I^2=35,7\%$; ОР 0,97, 95% ДИ 0,85–1,11; $p=0,684$), наблюдалась тенденция к снижению риска прогрессирования или смерти по сравнению с больными, получавшими НАХТ без добавления бевацизумаба ($I^2=64\%$; ОР 0,90, 95% ДИ 0,76–1,06; $p=0,194$). Относительно профиля безопасности было продемонстрировано, что добавление бевацизумаба статистически значимо увеличивало частоту таких побочных эффектов, как артериальная гипертензия ($p<0,001$), мукозиты

($p<0,001$), нейтропения ($p=0,024$) [в том числе фебрильная ($p<0,001$)], периферическая нейропатия ($p=0,021$), ладонно-подошвенный синдром ($p=0,034$), а также развитие инфекционных осложнений ($p<0,001$) [14].

Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты, продемонстрированные в указанных клинических исследованиях, вопрос назначения антиангиогенной терапии при РМЖ по-прежнему вызывает множество споров и остается открытым по сегодняшний день. Так, в РФ в настоящее время бевацизумаб разрешен для использования только в 1-й линии лечения при HER2-негативном мРМЖ в комбинации с паклитакселом или доцетакселом. Европейские страны также оставили бевацизумаб в своих клинических рекомендациях по лечению РМЖ и продолжают проводить исследования с целью формирования максимально эффективных стратегий лечения данного заболевания. Во II фазе клинического исследования ESMEALDA, опубликованного в конце 2020 г., изучалось применение комбинации бевацизумаба и эрибулина в 1-й линии терапии пациенток с HER2-негативным мРМЖ. Следует упомянуть важную деталь: в данное исследование не включались больные, для которых применение таксан- или антрациклинсодержащей ХТ или же эндокринотерапии являлось бы более предпочтительной опцией. То есть выбранная группа больных обладала заведомо более плохим прогнозом в сравнении с пациентами, включенными в III фазы других описанных клинических исследований. Все пациентки ($n=62$) получали эрибулин в дозе 1,23 мг/м² в 1 и 8-й дни каждые 3 нед (до 6 циклов), а также бевацизумаб в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности. Однолетняя ВБП составила 32% (95% ДИ 20–43%), ЧОО достигла 47% (95% ДИ 34–60%), включая полный ответ у 10% пациенток ($n=6$). Медиана ВБП была 8,3 мес (95% ДИ 7,0–9,6 мес), а медиана ОВ – 28,3 мес (95% ДИ 22,8–33,9 мес). Таким образом, несмотря на более низкие показатели выживаемости, продемонстрированные в ходе данного исследования в сравнении с работами других авторов, полученные результаты все же являются весьма значимыми, поскольку были достигнуты у когорты больных с более неблагоприятным прогнозом. Тем не менее применение комбинации бевацизумаба и эрибулина в 1-й линии терапии пациенток с мРМЖ еще требует дальнейшего изучения [15].

В другом европейском клиническом исследовании GIM11-BERGI, опубликованном в 2021 г., эффективность данной комбинации изучалась уже в отношении 2-й линии лечения больных HER2-негативным мРМЖ, получавших в 1-й линии ХТ с включением паклитаксела и бевацизумаба. Авторами были получены интересные результаты: при применении комбинации эрибулина и бевацизумаба во 2-й линии лечения ЧОО в среднем составила 32,8% (95% ДИ 21,3–46,0%), при этом у 20 пациенток из 61 эффект длился более 24 нед. Медиана ВБП составила 6,2 мес (95% ДИ 4,0–7,8 мес), а медиана ОВ – 14,8 мес (95% ДИ 12,6–22,8 мес). Профиль токсичности бевацизумаба был сопоставим с результатами, полученными в предыдущих клинических исследованиях [16].

Таким образом, применение бевацизумаба в комбинации с цитостатиками на различных этапах лечения пациенток с РМЖ (в том числе с тройным негативным фенотипом) продемонстрировало обнадеживающие результаты, однако из-за отозванной регистрации FDA было незаслуженно забыто в ряде стран.

Только в 2020 г. Т. Hirai и соавт. опубликовали метаанализ 14 РКИ с участием 3880 пациентов с гистологически подтвержденным мТНРМЖ [17]. Отмечалась значимая корреляция между медианами ВБП и ОВ, преимущественно в исследованиях 1-й линии мТНРМЖ, что еще раз подчеркивает значение показателя ВБП для пациентов с ТНРМЖ. Был сделан вывод, что использование ВБП в качестве первичной конечной точки увеличивает статистическую мощность исследования, а оценка ОВ может быть искажена назначением других лекарственных препаратов в случае неудачи экспериментального лечения (при оценке ВБП данный риск меньше). ВБП может рассматриваться в качестве суррогатного показателя ОВ. Для специалистов в условиях рутинной практики ориентация на ВБП может способствовать лучшему планированию тактики лечения.

Заключение

Бевацизумаб является эффективной опцией терапии мТНRMЖ. Токсичность препарата хорошо изучена и не представляет существенной угрозы для пациента при условии адекватного мониторинга нежелательных явлений.

На наш взгляд, с учетом представленных данных рандомизированных клинических исследований большим мТНRMЖ в условиях отсутствия PD-L1-экспрессии и мутаций в генах BRCA1/2 (или при неэффективности иммунотерапии/PARP-ингибиторов) применение бевацизумаба является желательным в следующих случаях:

- при диссеминированном процессе в 1-й линии лечения (без экспрессии PDL-1 и BRCA-мутаций) в комбинации с паклитакселом (по 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни, каждые 4 нед);

- в качестве поддерживающей терапии (после прекращения приема таксанов) в комбинации с капецитабином;
- в комбинации с паклитакселом и карбоплатином – при необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта;
- во 2-й и последующих линиях лечения, если бевацизумаб не использовался в 1-й линии.

Такой подход позволяет расширить диапазон возможных терапевтических опций для пациентов с мТНRMЖ, который в настоящий момент лимитирован.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Folkman J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *N Engl J Med* 1971; 285 (21): 1182–6. DOI: 10.1056/nejm197111182852108
2. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 7 (9): 987–9.
3. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307 (5706): 58–62.
4. Duda DG, Jain RK, Willett CG. Antiangiogenics: The potential role of integrating this novel treatment modality with chemoradiation for solid cancers. *J Clin Oncol* 2007; 25 (26): 4033–42.
5. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (30): 4966–72.
6. Miles DW, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008; 26 (43s).
7. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (10): 1252–60.
8. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl. 15): 1005.
9. Smith IE, Pierga JY, Biganzoli L, et al. First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: Safety and efficacy in an open-label study in 2251 patients *Ann Oncol* [epub ahead of print on September 5, 2010].
10. Smith I, Pierga JY, Biganzoli L, et al. Final overall survival results and effect of prolonged (≥ 1 year) first-line bevacizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHENA trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130: 133.
11. Gligorov J, Doval D, Bines J, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* 2014; 15 (12): 1351–60.
12. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (32): 4286–93. DOI: 10.1200/jco.2010.34.1255
13. O'Shaughnessy JA, Brufsky AM. RIBBON 1 and RIBBON 2: Phase III Trials of Bevacizumab with Standard Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8 (4): 370–3. DOI: 10.3816/cbc.2008.n.045
14. Nahleh Z, Botrus G, Dwivedi A, et al. Bevacizumab in the neoadjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol* 2019; 10: 357–65.
15. Hardy-Bessard AC, Brocard F, Clatot F, et al. First-line bevacizumab and eribulin combination therapy for HER2-negative metastatic breast cancer: Efficacy and safety in the GINECO phase II ESMERALDA study. *Breast* 2020; 54: 256–63. DOI: 10.1016/j.breast.2020.09.011
16. De Angelis C, Bruzzese D, Bernardo A, et al. Eribulin in combination with bevacizumab as second-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer progressing after first-line therapy with paclitaxel and bevacizumab: a multicenter, phase II, single arm trial (GIM11-BERG). *ESMO Open* 2021; 6 (2): 100054. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100054. PMID: 33601296.
17. Hirai T, Nemoto A, Ito Y, et al. Meta-analyses on progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 181: 189–98. DOI: 10.1007/s10549-020-05615-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Актуальные проблемы лечения местно-распространенного и метастатического плоскоклеточного рака кожи

А.В. Игнатова✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных опухолей кожи, при этом с каждым годом отмечается неуклонный рост заболеваемости данной патологией во всем мире. В большинстве случаев ПКРК имеет доброкачественное течение, однако нередко встречаются инвазивный характер роста опухоли с развитием регионарных и отдаленных метастазов, смертность при распространенных формах составляет около 2%. В настоящее время выделяются новые группы риска развития ПКРК среди пациентов, получающих противоопухолевое лечение определенным рядом препаратов, а также иммуносупрессию по поводу трансплантации органов. С открытием различных новых внутриклеточных сигнальных путей, которые задействованы в канцерогенезе, в последние годы улучшилось понимание биологических особенностей ПКРК, появились новые мишени для направленного лечения местно-распространенных и метастатических форм. По мере изучения роли иммунной системы в развитии опухолей и интенсивности мутационной нагрузки стала активно развиваться таргетная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, эффективность которой изменила подход к лечению ПКРК. Согласно результатам последних исследований, применение анти-PD-1-моноклональных антител позволило достичь ответа на терапию в 50% случаев при местно-распространенном и в 47% случаев – при метастатическом ПКРК, впервые получилось достигнуть полного ответа на терапию у 16,1%. В статье представлены основные факторы, влияющие на развитие опухоли, а также современные и наиболее перспективные направления терапии местно-распространенного и метастатического ПКРК.

Ключевые слова: немеланомные опухоли кожи, плоскоклеточный рак кожи, таргетная терапия, рецептор эпидермального фактора роста, BRAF-ингибиторы, иммуносупрессия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, сепимлимаб

Для цитирования: Игнатова А.В. Актуальные проблемы лечения местно-распространенного и метастатического плоскоклеточного рака кожи. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 94–98. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200694

REVIEW

Actual treatment options for locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma

Anastasia V. Ignatova✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Squamous cell carcinoma of the skin, or cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC), is the second most frequent type of skin cancer, and its incidence continues to rise all over the world. Usually has a benign clinical behavior, but it can be presented as locally invasive and metastatic aggressive tumor with 2% mortality rate. Nowadays, new risk factors for have appeared, that form pharmacologically-induced CSCC after immunosuppressant drugs used for organ transplantation, or BRAF inhibitors used for melanoma. In recent years we have got a new information about the role of mutational burden, signaling pathways involved in CSCC development and new possibilities and molecules for targeted therapy. Better understanding of the immune system functioning and benefits of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (PD-1) for CSCC that has changed the therapeutic approach. According to recent clinical trials data, new treatment options with PD-1 inhibitors achieved a response rate of 50% for locally advanced CSCC and 47% for metastatic CSCC, including 16.1% complete remissions. This review focuses on the molecular profile, targeted therapies and immunotherapy for locally advanced and metastatic CSCC.

Keywords: non-melanoma skin cancer, cutaneous squamous cell carcinoma, targeted therapy, epidermal growth factor receptor, BRAF inhibitors, immunosuppression, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, cemiplimab

For citation: Ignatova AV. Actual treatment options for locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 94–98. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200694

Информация об авторе / Information about the author

✉Игнатова Анастасия Валерьевна – канд. мед. наук, каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГАУ ВО РУДН.
E-mail: annasurge@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6796-0968

✉Anastasia V. Ignatova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, People's Friendship University of Russia. E-mail: annasurge@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6796-0968

Введение

Заболееваемость немеланомными злокачественными опухолями кожи (НМЗОК) неуклонно растет. Согласно последним мировым данным, в 2020 г. зарегистрировано 1 198 000 новых случаев НМЗОК, которые в структуре онкологической заболеваемости заняли 4-е место среди всех злокачественных опухолей. Летальность при данной патологии за прошедший год составила 63 731 случай [1]. В Российской Федерации в 2019 г. зарегистрировано 83 538 новых случаев НМЗОК, среди которых местно-распространенные и метастатические формы – 2,1% [2]. Более 90% случаев всех злокачественных опухолей кожи составляют немеланомные опухоли, из которых на долю базальноклеточного рака приходится около 75% случаев, а плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) – около 20%. Заболеваемость ПКРК растет во всем мире, особенно среди населения европеоидной расы, например, в Новой Зеландии, Австралии и Северной Америке заболеваемость ПКРК увеличилась на 50–300% за последние 30 лет [3].

Большинство случаев ПКРК имеет благоприятное клиническое течение, однако существуют инвазивные и метастатические формы заболевания, отличающиеся плохим прогнозом и низкой выживаемостью пациентов. Общая десятилетняя выживаемость при ПКРК после хирургического лечения составляет около 90%, однако при развитии метастазов показатели резко ухудшаются. Частота метастазирования ПКРК в регионарные лимфатические узлы составляет около 4%, отдаленного метастазирования – 3%, включая метастазы в легкие, а уровень летальности – 2%, при этом ПКРК в структуре смертности среди злокачественных опухолей кожи занимает 2-е место после меланомы. В некоторых странах показатели летальности при ПКРК сопоставимы с таковыми при раке почки, ротоглотки и даже меланомы [4].

ПКРК развивается вследствие злокачественной трансформации эпидермальных кератиноцитов. Существует много факторов, увеличивающих риск возникновения ПКРК: старческий возраст, мужской пол, светлая кожа, иммуносупрессивные состояния и актинический кератоз. Однако наиболее значимым фактором является ультрафиолетовое (УФ) излучение, эффект которого кумулятивный и начинает реализовываться еще с детского возраста [5]. В последние годы появляется новая группа риска, которую составляют пациенты в медикаментозной иммуносупрессии после трансплантации органов. Данная категория пациентов, в особенности в сочетании с папилломавирусной инфекцией и хроническим лимфоцитарным лейкозом, имеет большую вероятность развития различных злокачественных опухолей, в особенности ПКРК, по сравнению с обычной популяцией [6–8].

ПКРК может возникнуть на любом участке кожи. Чаще всего опухоль развивается в зонах, наиболее подверженных инсоляции, а именно в области головы, шеи и верхних конечностей [9]. Также развитие ПКРК провоцируют постоянная травматизация и хроническое воспаление кожных покровов, вне зависимости от фототипа [10]. Актинический кератоз является облигатным предраком, который может трансформироваться в инвазивный ПКРК и является значимым фактором прогноза [11].

В настоящее время известно несколько внутриклеточных сигнальных путей, которые вовлечены в процесс развития ПКРК. Мутации P53, индуцируемые УФ-спектром световой волны, приводят к геномной нестабильности, помимо характерной для ПКРК высокой мутационной нагрузки [12, 13]. Также встречаются мутации как в генах-супрессорах *CDKN2A* и *NOTCH*, так и в системе *RAS* [14–16]. Накопление различных мутаций приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей MAPK, PI3K/AKT/mTOR, транскрипционного фактора κ B, которые, в свою очередь, способствуют гиперэкспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [17]. Несмотря на множественные изменения в биологических механизмах опухолевой клетки, высокая мутационная нагрузка и большое количество различных мутаций позволяют эффективно использовать возможности иммуноонкологической терапии при лечении данной патологии.

Основным методом лечения при ПКРК является хирургический, в некоторых случаях – в комбинации с лучевой терапией.

Однако данный алгоритм действий применим только для локализованных форм заболевания. Пациентам с местнораспространенными или метастатическими опухолями требуются мультидисциплинарный подход и системная терапия. В настоящее время с пониманием молекулярно-генетического профиля ПКРК и мутационной нагрузки появилась возможность успешно применять иммуноонкологическую терапию или терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (PD-1), что кардинально изменило подход к лечению данной категории больных [18].

В статье собраны основные современные данные о молекулярно-биологических особенностях, возможностях таргетной и иммунотерапии, а также новых перспективах в лечении ПКРК.

Таргетная терапия местно-распространенного и метастатического ПКРК

Следует отметить, что эффективность стандартной химиотерапии с использованием цитостатических препаратов невысока. В настоящее время появляется все больше информации о различных молекулярно-генетических нарушениях, лежащих в основе образования ПКРК. Эти данные способствуют развитию и внедрению новых таргетных и иммуноонкологических препаратов с учетом индивидуальных особенностей опухолей.

Ингибиторы EGFR стали одними из первых таргетных препаратов, которые начали использовать при лечении ПКРК, однако достичь клинического эффекта получилось только у ограниченного числа пациентов [19]. Моноклональные антитела к EGFR ингибируют внутриклеточные сигнальные каскады PI3K/AKT/mTOR и RAS/RAF/ERK [20]. Ингибиторы EGFR можно разделить на 2 группы: моноклональные антитела, блокирующие внеклеточный домен рецептора (цетуксимаб, панитумумаб и пр.), и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), которые блокируют передачу сигнала по указанным внутриклеточным сигнальным путям внутри клетки (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, лапатиниб и пр.). Проводили множество клинических исследований эффективности моноклональных антител и ИТК, однако в настоящий момент данные препараты пока не входят в стандарты лечения пациентов с ПКРК. Во II фазе клинических исследований применения цетуксимаба общий ответ на лечение к 6-й неделе составил 28%, при этом в 6% зафиксирован полный ответ и в 22% – частичный ответ. В настоящее время с учетом полученных данных проводится несколько более крупных исследований. Также появляются исследования эффективности применения цетуксимаба как в комбинации с лучевой терапией и другими препаратами (ленватиниб, авелумаб, пембролизумаб), так и в адъювантном режиме. Однако применение цетуксимаба в 80% сопряжено с развитием кожной токсичности, которая также требует дополнительного лечения. Панитумумаб может рассматриваться как альтернативный препарат при непереносимости цетуксимаба. В клиническом исследовании с участием 16 пациентов с неоперабельными формами ПКРК ответ получен у 31% больных [21]. Некоторые низкомолекулярные ИТК (эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб) также продемонстрировали эффективность при ПКРК в рамках клинических исследований. Общий ответ на терапию гефитинибом в монорежиме при метастатическом и местно-распространенном раке кожи составил 16%, в качестве неоадъювантного лечения перед лучевой терапией или хирургическим лечением рецидивных опухолей частота ответов увеличилась до 45,5% [22]. Эрлотиниб в рамках клинического исследования II фазы в сопоставимой группе пациентов показал безрецидивную выживаемость 4,7 мес, ответ на терапию достигнут у 10% пациентов. Таким образом, эффективность ингибиторов EGFR оказалась значительно ниже, чем ожидалась, и часто сопровождалась побочными эффектами (ПЭ).

Эффективность применения различных ингибиторов RAS/RAF/MEK/ERK и PI3K/AKT/mTOR в монорежиме или в комбинациях с иммунотерапией в настоящее время только изучается в рамках клинических исследований [23, 24].

Лекарственно-индуцированный ПКРК

В последнее время появились новые риски развития ПКРК: пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов и таргетную терапию ингибиторами сигнального пути Hedgehog (висмодегиб) и BRAF-ингибиторами (вемурафениб, дабрафениб). Для снижения риска развития плоскоклеточного рака таким пациентом возможна коррекция схемы лечения без потери эффективности.

Наиболее опасными иммуносупрессантами с точки зрения развития ПКРК в рамках ПЭ являются блокаторы кальцинейрина (циклоспорин А) и антипролиферативные агенты (азатиоприн) [25].

Циклоспорин А ингибирует ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов (NFAT), который, в свою очередь, ингибирует апоптоз в кератиноцитах и нарушает репарацию ДНК при ее повреждении УФ-излучением (UVB-спектр). Для снижения вероятности возникновения ПКРК предлагалось заменить циклоспорин А на другой препарат из той же фармакологической группы – такролимус, но согласно результатам исследований значительного снижения риска возникновения опухолей кожи не выявили [26]. Интересно, что ингибиторы mTOR (сиролимус – рапамицин и эверолимус) наиболее эффективно предотвращают циклоспорининдуцированный ПКРК. Согласно исследованиям, при замене иммуносупрессивной терапии циклоспирином А на сиरोлимус (рапамицин) или эверолимус значительно снижаются риск образования вторичного ПКРК и количество мутаций в клетках, вызванных УФ-облучением [27, 28].

Применение азатиоприна, по данным метаанализа 27 исследований, достоверно ассоциировано с развитием ПКРК. Данный препарат вызывает фотосенсибилизацию, вследствие которой происходит усиленное повреждение ДНК клеток кожи и увеличивается риск развития опухолей кожи [29]. Для устранения подобных ПЭ азатиоприна возможна смена терапии в пользу микофенолата мофетила.

Вориконазол – еще один препарат, применяемый после трансплантации органов для предотвращения развития системных микозов, повышает риск развития ПКРК. Данный противогрибковый препарат также вызывает фотосенсибилизацию и УФ-ассоциированное повреждение ДНК клеток кожи [30]. Таким образом, при невозможности смены терапии или отмены указанных фотосенсибилизирующих препаратов в рамках протокола иммуносупрессии можно рекомендовать минимизировать воздействие УФ-излучения или пользоваться кремами с наиболее высокой степенью защиты от УФ-лучей.

Некоторые препараты для лечения базальноклеточного рака кожи и меланомы также могут приводить к развитию ПКРК. Для лечения местно-распространенного неоперабельного или метастатического базальноклеточного рака кожи успешно применяется препарат из группы ингибиторов сигнального пути Hedgehog висмодегиб. Однако, согласно результатам нескольких исследований, описана связь между применением препарата и развитием вторичного лекарственно-индуцированного ПКРК, а также плоскоклеточной метаплазии [31, 32]. Предполагаемый механизм развития висмодегибассоциированного рака заключается в активации внутриклеточных сигнальных каскадов RAS/MAPK, которые задействованы в развитии ПКРК [33].

BRAF-ингибиторы, в особенности вемурафениб и дабрафениб, совершили прорыв в лечении метастатической меланомы за счет значительного увеличения общей выживаемости по сравнению с дакарбазином [34]. Данные препараты обладают способностью блокировать путь MAPK, который сопряжен с активацией BRAF. Однако в клетках, которые не содержат мутации BRAF, эти препараты способны, наоборот, активировать путь MAPK, в том числе за счет увеличения мутаций RAS [35]. Интересно, что использование ингибиторов MEK в дополнение к BRAF-ингибиторам позволяет избежать развития лекарственно-индуцированного ПКРК. Таким образом, применяются эффективные комбинации вемурафениба с кобиметинибом и дабрафениба с траметинибом, позволяющие предотвратить развитие ПКРК в рамках ПЭ [36, 37]. Имеются данные, что применение ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа в комбинации с ингибиторами BRAF также помогает избежать развития лекарственно-индуцированного ПКРК [38].

Иммунотерапия при ПКРК

Иммунная система играет огромную роль в регуляции и уничтожении опухолевых клеток. Однако у клеток опухоли имеются механизмы ускользания от иммунного ответа. На блокировку такой системы и направлены современные иммуноонкологические препараты – ингибиторы контрольных точек. PD-1 (белок-рецептор запрограммированной клеточной смерти-1) экспрессируется на поверхности иммунных клеток (Т- и В-лимфоциты, моноциты, НК-клетки, дендритные клетки) [39]. Данный трансмембранный белок может связываться с двумя лигандами: PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются на поверхности опухолевой клетки. В результате взаимодействия белка-рецептора и лиганда иммунная клетка инактивируется и подвергается апоптозу, что позволяет опухолевой клетке избежать распознавания и уничтожения иммунной системой. В настоящее время благодаря открытию и пониманию связи рецептора/лиганда PD-1/PD-L1 активно разрабатываются новые иммуноонкологические препараты на основе моноклональных антител к данным рецепторам и лигандам, направленные на активацию противоопухолевого иммунитета [40].

ПКРК обладает высокой мутационной нагрузкой, что позволяет ожидать эффективного ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек [13]. В связи с этим в настоящее время проводится множество исследований эффективности иммунотерапии при ПКРК.

Пембролизумаб и ниволумаб, анти-PD-1-моноклональные антитела, показали эффективность при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого и других опухолей. Проводят исследования эффективности данных иммуноонкологических препаратов при ПКРК. Согласно промежуточным результатам исследования CARSKIN, опубликованным на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2018 г., у 42% пациентов с нерезектабельным ПКРК достигнут продолжительный (медиана 7 мес) клинический ответ на терапию пембролизумабом [41]. Ожидают публикации результаты исследования KEYNOTE-630, в котором оценивали эффективность применения пембролизумаба в сравнении с плацебо в адьювантном режиме у больных местно-распространенным ПКРК после хирургического и лучевого лечения. Также проводят исследования эффективности комбинации пембролизумаба с цетуксимабом, абескиноставом и сонидегибом на разных стадиях опухолевого процесса.

Еще один известный PD-1-ингибитор ниволумаб, успешно применяемый при меланоме кожи, также проходит различные варианты клинических исследований в группе пациентов с ПКРК. В настоящее время проводят исследования эффективности применения ниволумаба в монорежиме, отдельные клинические случаи демонстрируют клиническую эффективность и хорошую переносимость данного препарата [42].

Наиболее частыми ПЭ иммунотерапии являются диарея, слабость, выраженность которых соответствует 1–2-й степени и в большинстве случаев не требует отмены терапии. Однако вследствие активации иммунной системы данная терапия может спровоцировать усиление аутоиммунных воспалительных реакций у пациентов с хроническими/аутоиммунными колитами, пневмониями, гепатитами, тиреоидитами и пр., что может привести к приостановке/отмене лечения [43].

Согласно показателям эффективности, наибольший клинический интерес представляет применение семиплимаба у пациентов с местно-распространенным/метастатическим ПКРК.

Семиплимаб – первый препарат, одобренный Европейским медицинским агентством и Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения местно-распространенного и метастатического ПКРК. Данный препарат является моноклональным антителом к PD-1, выраженность и частота объективных ответов (ОО) при использовании которого при местно-распространенных формах опухоли составила 50%, а при метастатических – 47% [44].

Имеются новые данные результатов исследования семиплимаба у 78 пациентов с местно-распространенным ПКРК. ОО достигнут у 35 пациентов из 78 (44,9%, 95% доверительный интервал – ДИ 33,6–56,6), из которых полный ответ на лечение наблюдался у 10 (13%) пациентов, а частичный – у 25 (32%).

Медиана продолжительности ответа к моменту завершения исследования не достигнута, наибольшая продолжительность составила 24 мес и сохраняется до сих пор. Число пациентов, которые пережили период 12 мес, составило 93% (95% ДИ 84–97).

Экспрессия PD-L1 определяется путем подсчета соотношения опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток – TPS (Tumor Proportion Score), результат выражается в % от 0 до 100. PD-L1 TPS-статус оценен у 48 (62%) пациентов из 78. Среди пациентов с PD-L1 TPS менее 1%, ОО достигнут у 6 (35%; 95% ДИ 14–62) из 17 пациентов, с PD-L1 TPS более 1% ОО наблюдался у 17 (55%; 36–73) из 31 пациентов. Также в исследовании у 50 (64%) пациентов из 78 проводилась оценка влияния мутационной нагрузки на выраженность клинического ответа. Медиана мутационной нагрузки у 21 пациента, ответившего на терапию, составила 74 мут/мб (диапазон от 46 до 100 мут/мб), а среди 29 пациентов, не ответивших на лечение, – всего 29 мут/мб (диапазон от 4 до 59 мут/мб). Согласно полученным данным, у большинства пациентов с большей мутационной нагрузкой достигнут лучший ответ на лечение, однако, согласно диапазону выявленных показателей, существовали пограничные значения, не позволяющие отнести пациентов к той или иной предиктивной группе. При анализе выживаемости пациентов с периодом прогрессирования до 1 года или летальным исходом не выявили четкой корреляции между событием и уровнем мутационной нагрузки [45].

По данным исследования EMPOWER – CSCO-1, представленного на ASCO в 2020 г., 193 пациента получили семиплимаб в различных режимах [46]. Согласно опубликованным результатам, ответ на лечение достигнут у 89 (46,1%) пациентов, медиана развития полного ответа на лечение составила 11,2 мес, у 31 (16,1%) пациента полный ответ сохранялся в течение 1 года наблюдения. Частичный ответ на лечение достигнут у 58 (31,1%) пациентов, стабилизация – у 46 (23,8%) пациентов. Время до ответа на терапию у 41 (46,1%) пациентов составило 2 мес, у 29 (32,6%) – от 2 до 4 мес, 8 (9%) – от 4 до 6 мес, у 11 (12,1%) пациентов – более 6 мес, медиана продолжительности ответа не достигнута на момент публикации результатов. Прогрессирование на фоне терапии отмечено всего у 34 (17,4%) пациентов.

При приеме семиплимаба впервые достигнуты наилучшие показатели выживаемости по сравнению с любой ранее известной терапией. Так, выживаемость без прогрессирования составила 18,4 мес. Медиана общей выживаемости не достигнута, прогнозируемая общая двухлетняя выживаемость – 73,3%. Показатель контроля заболевания составил 72,5% [47].

Большинство ПЭ соответствовали 1–2-й степени, ПЭ 3–4-й степени, связанные с применением семиплимаба, реализовались у 33 (17,1%) из 193 пациентов и представлены пневмонитом (n=5, 2,6%), аутоиммунным гепатитом (n=3, 1,6%), анемией, колитом, диареей (по 1% соответственно). Среди всех нежелательных явлений наиболее часто встречались сла-

бость, диарея и тошнота. Согласно опубликованным данным, профиль токсичности с учетом характера ПЭ схож с таковым для ингибиторов контрольных точек и в большинстве случаев не требует отмены терапии или коррекции дозы [46].

Семиплимаб в рамках клинических исследований показал лучшую эффективность и удовлетворительный профиль переносимости. В настоящее время проводятся исследования эффективности препарата у пациентов с рецидивным ПКРК в рамках неoadъювантной терапии, а также в качестве предоперационной интратуморальной инъекции. Также планируется плацебо-контролируемое исследование эффективности применения семиплимаба у пациентов с ПКРК высокого риска в адъювантном режиме после хирургического или лучевого лечения [48].

Обсуждение

В последние годы благодаря новым открытиям в молекулярной генетике и биологии опухоли происходит революция в терапии плоскоклеточного рака, в том числе и ПКРК. Продолжает изучаться эффективность ингибиторов EGFR (одного из значимых факторов, участвующих в канцерогенезе), однако промежуточные результаты исследований пока показывают невысокие результаты ответа на терапию. Иммунотерапия открывает новые горизонты в лечении ПКРК. PD-1, показавшие хорошие результаты в лечении других злокачественных опухолей, обладают не меньшей эффективностью при ПКРК и характеризуются хорошим профилем переносимости. В настоящее время наиболее эффективным иммунопрепаратом для лечения ПКРК является семиплимаб. Согласно результатам опубликованных исследований, при применении семиплимаба достигнуты наивысшие показатели ответа на терапию и выживаемости по сравнению с любой ранее применявшейся терапией при ПКРК. Семиплимаб получил одобрение для лечения ПКРК в Европейском союзе, США, Бразилии, Великобритании, Израиле и других странах, однако в РФ препарат пока не зарегистрирован. Учитывая большое число клинических исследований, которые в настоящее время находятся в активной фазе, в том числе и в РФ, ожидается появление данных эффективности других современных препаратов в различных комбинациях и режимах. Особый интерес в будущем могут представить исследования в группе пациентов с лекарственно-индуцированным ПКРК.

Исходя из принципов персонализированной медицины, дальнейшее изучение молекулярно-генетических и иммунологических особенностей злокачественных опухолей, в том числе и ПКРК, позволит более эффективно и прецизионно лечить онкологических пациентов с учетом их индивидуальных особенностей и независимо от стадии опухолевого процесса.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. The online GLOBOCAN 2020 database. Available at: <http://gco.iarc.fr/as part of IARC's Global Cancer Observatory>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; с. 25–9 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020; p. 25–9 (in Russian)].
3. Brougham ND, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma – Implications on the T-classification system. *J Surg Oncol* 2014; 110: 876–82. DOI: 10.1002/jso.23731
4. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al. Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 890–8. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.02.015
5. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(3): 560–78. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.007
6. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol* 2016; 43(3): 390–4.
7. Dang C, Koehler A, Forschner T, et al. E6/E7 expression of human papillomavirus types in cutaneous squamous cell dysplasia and carcinoma in immunosuppressed organ transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 155: 129–36. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07378
8. Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, et al. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatol Surg* 2005; 31: 38–42. DOI: 10.1097/00042728-200501000-00008
9. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344(13): 975–83.
10. Agbai ON, Buster K, Sanchez M, et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: a review and recommendations for physicians and the public. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(4): 748–62.
11. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169: 502–18. DOI: 10.1111/bjd.12420
12. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10124–8. DOI: 10.1073/pnas.88.22.10124
13. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6582–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1768
14. Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA, et al. Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog* 1991; 4: 196–202. DOI: 10.1002/mc.2940040306
15. South AP, Purdie KJ, Watt SA, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2630–8. DOI: 10.1038/jid.2014.154
16. Brown VL, Harwood CA, Crook T, et al. p16INK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1284–92. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.22501

17. Canueto J, Cardenoso E, Garcia JL, et al. Epidermal growth factor receptor expression is associated with poor outcome in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1279–7. DOI: 10.1111/bjd.14936
18. Bottomley MJ, Thomson J, Harwood C, Leigh I. The Role of the Immune System in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 2009. DOI: 10.3390/ijms20082009
19. Giaccherio D, Barriere J, Benezyer K, et al. Efficacy of cetuximab for unresectable or advanced cutaneous squamous cell carcinoma—A report of eight cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 716–8. DOI: 10.1016/j.clon.2011.07.007
20. Wheeler DL, Dunn EF, Harari PM. Understanding resistance to EGFR inhibitors—impact on future treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 493–507. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.97
21. Foote MC, McGrath M, Guminski A, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014; 25: 2047–52. DOI: 10.1093/annonc/mdl368
22. Lewis CM, Glisson BS, Feng L, et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1435–46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1951
23. Adelmann CH, Truong KA, Liang RJ, et al. MEK Is a Therapeutic and Chemopreventative Target in Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1920–4. DOI: 10.1016/j.jid.2016.05.110
24. Ding LT, Zhao P, Yang ML, et al. GDC-0084 inhibits cutaneous squamous cell carcinoma cell growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 1941–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.139
25. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2017; 17: 2509–30. DOI: 10.1111/ajt.14382
26. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331: 810. DOI: 10.1136/bmj.38569.471007.AE
27. De Grujil FR, Koehl GE, Voskamp P, et al. Early and late effects of the immunosuppressants rapamycin and mycophenolate mofetil on UV carcinogenesis. *Int J Cancer* 2010; 127: 796–804. DOI: 10.1002/ijc.25097
28. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2612–20. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6691
29. Attard NR, Karan P. UVA photosensitization of thiopurines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11: 62–8. DOI: 10.1039/C1PP05194F
30. Singer JP, Boker A, Metchnikoff C, et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 694–9. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.033
31. Bancalari B, Llombart B, Serra-Guillen C, et al. Histologic Changes During Treatment With Vismodegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: A Series of 19 Cases. *Am J Dermatopathol* 2019; 41: 711–7. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001384
32. Puig S, Sampogna F, Tejera-Vaquero A. Study on the Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma: Not a Case-Control Study. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 1172–3. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.2428
33. Zhao X, Ponomarev T, Ornell KJ, et al. RAS/MAPK Activation Drives Resistance to Smo Inhibition, Metastasis, and Tumor Evolution in Shh Pathway-Dependent Tumors. *Cancer Res* 2015; 75: 3623–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2999-T
34. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782
35. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 316–21. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7680
36. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1102–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.09.002
37. Peng L, Wang Y, Hong Y, et al. Incidence and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma with single-agent BRAF inhibitor and dual BRAF/MEK inhibitors in cancer patients: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 83280–91. DOI: 10.18632/oncotarget.21059
38. Escuin-Ordinas H, Atefi M, Fu Y, et al. COX-2 inhibition prevents the appearance of cutaneous squamous cell carcinomas accelerated by BRAF inhibitors. *Mol Oncol* 2014; 8: 250–60. DOI: 10.1016/j.molonc.2013.11.005
39. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann Rev Immunol* 2008; 26: 677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
40. Jia L, Zhang Q, Zhang R. PD-1/PD-L1 pathway blockade works as an effective and practical therapy for cancer immunotherapy. *Cancer Biol Med* 2018; 15: 116–23. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0086
41. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al. Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin: Interim results of the phase 2 CARSKIN trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2677–84. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9534
42. Blum V, Muller B, Hofer S, et al. Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: Three cases. *Eur J Dermatol* 2018; 28: 78–81. DOI: 10.1684/ejd.2017.3209
43. Petersen ET, Ahmed SR, Chen L, et al. Review of systemic agents in the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol* 2019; 15: 3171–84. DOI: 10.2217/fo-2019-0158
44. Migden MR, Rischin D, Schmids CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 341–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1805131
45. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 294–305. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30728-4
46. Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer* 2020; 8 (1): e000775. DOI: 10.1136/jitc-2020-000775
47. Rischin D, Khushalani NI, Chrysaline D, et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *ASCO Meeting Library. ASCO Virtual Scientific Program, 2020. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/185846/abstract/>. Accessed:*
48. Carchado-Cobos R, Garcia-Sanchez N, González-Sarmiento R, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (8): 2956. DOI: 10.3390/ijms21082956

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эндоскопическая семиотика метастатических опухолей бронхов

А.Ю. Концевая¹, М.А. Крыловецкая✉¹, О.А. Малихова^{1,2}, И.Г. Комаров^{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

Аннотация

Цель. Изучить возможности бронхоскопии в выявлении и оценке метастатических опухолей бронхов.

Материалы и методы. С 2017 г. по сентябрь 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено 3719 бронхоскопий, из них в 1081 случае выполнена биопсия. По данным морфологической верификации у 40 пациентов подтвержден диагноз: метастатическое поражение легких.

Результаты. Эндобронхиальные метастатические опухоли из внелегочных злокачественных новообразований встречаются довольно редко. Изучив 40 случаев метастатических опухолей бронхов, мы обнаружили, что наиболее часто первичными злокачественными новообразованиями, дающими эндобронхиальные метастазы, являются рак молочной железы (12 больных), колоректальный рак (6 больных) и рак щитовидной железы (4 больных). Всем пациентам, у которых при бронхоскопии выявлена патология, в обязательном порядке выполняли биопсию с целью морфологической верификации.

Заключение. Ценность бронхоскопии заключается в возможности не только детального визуального осмотра и выявления опухолевой патологии в бронхиальном дереве, но и получения материала для морфологического исследования. В связи с этим крайне важна роль биопсии во время выполнения бронхоскопии. При явных визуальных признаках опухолевого поражения необходимо выполнять множественную биопсию из различных участков опухоли.

Ключевые слова: бронхоскопия, биопсия, метастазы, метастатические опухоли

Для цитирования: Концевая А.Ю., Крыловецкая М.А., Малихова О.А., Комаров И.Г. Эндоскопическая семиотика метастатических опухолей бронхов. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 100–104. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200714

ORIGINAL ARTICLE

Endoscopic semiotics of metastatic bronchial tumors

Anna Yu. Kontsevaya¹, Mariia A. Krylovetskaia✉¹, Olga A. Malikhova^{1,2}, Igor G. Komarov^{1,2}

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

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

Abstract

Aim. To study the possibilities of bronchoscopy in the detection and evaluation of metastatic lung tumors.

Materials and methods. From 2017 to September 2020, 3719 bronchoscopies, including 1081 biopsies during bronchoscopy were performed at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. According to the results of the morphological verification, 40 patients had been diagnosed with lung metastasis.

Results. Endobronchial metastatic tumors from extrapulmonary malignancies are quite rare. After had studying 40 cases of metastatic bronchial tumors, we found that the most commonly primary malignancies associated with endobronchial metastases were breast cancer (12 patients), colorectal cancer (6 patients) and thyroid cancer (4 patients). All patients who had been diagnosed with the pathology during the bronchoscopy had been required to make a biopsy for the purpose of morphological verification.

Conclusion. The value of bronchoscopy lies in the possibility not only of the detailed visual studying and detecting the tumor pathology of the bronchial tree, but also of obtaining material for morphological analysis. In this regard, the role of biopsy during bronchoscopy is extremely important. In the visual signs of tumor lesion, it is necessary to take multiple biopsies from different parts of the tumor.

Keywords: bronchoscopy, biopsy, metastases, metastatic tumors

For citation: Kontsevaya AYu, Krylovetskaia MA, Malikhova OA, Komarov IG. Endoscopic semiotics of metastatic bronchial tumors. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 100–104. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200714

Введение

С момента изобретения бронхоскопа накоплен огромный материал по диагностике опухолевой патологии бронхов. По мере его накопления выявлены значительные возможности бронхоскопии в диагностике метастатических опухолей бронхов, что касается их эндоскопической семиотики и морфологической верификации. По данным различных авторов [1–15] частота метастазов злокачественных опухолей в бронхах варьирует от 2 до 28%. Злокачественные опухоли внелегочной ло-

кализации метастазируют в бронхи гематогенным или лимфогенным путем, а также подрастают к бронху из прилежащей паренхимы легкого.

Чаще всего в бронхиальное дерево метастазируют опухоли молочной железы, почки и толстой кишки. Также метастазы в бронхи дают злокачественные опухоли мочевого пузыря, яичников, щитовидной железы, носоглотки, простаты, шейки матки, яичка. Помимо эпителиальных опухолей бронхи поражаются отсевами меланомы, саркомы. Также описано пора-

Информация об авторах / Information about the authors

Концевая Анна Юрьевна – канд. мед. наук, врач-эндоскопист эндоскопического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-5816-9106

✉Крыловецкая Мария Александровна – врач-эндоскопист эндоскопического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: mariyakrilo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0868-3948

Anna Yu. Kontsevaya – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5816-9106

✉Mariia A. Krylovetskaia – endoscopist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: mariyakrilo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0868-3948

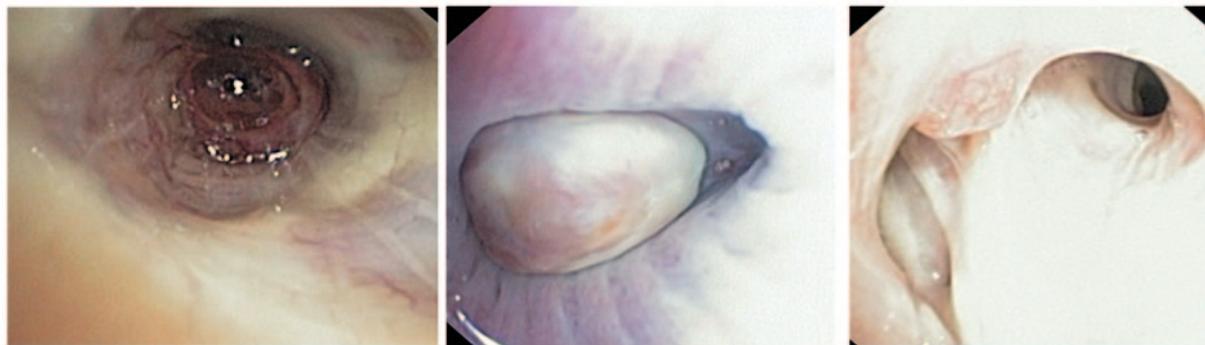
Рис. 1. Экзофитная опухоль – метастаз РМЖ.
Fig. 1. Exophytic tumor – metastasis from breast cancer (BC).



Рис. 2. Инфильтрация стенки бронха – метастаз РМЖ.
Fig. 2. Infiltration of the bronchial wall – metastasis from BC.



Рис. 3. Экзофитная опухоль – метастаз рака толстой кишки.
Fig. 3. Exophytic tumor – metastasis from colorectal cancer.



жение бронхиального дерева плазмоцитомой. Эндоскопическая семиотика метастатических опухолей бронхов зависит от природы первичного новообразования. Все эндобронхиальные метастазы можно разделить на 3 группы:

- 1) центральный метастаз в бронх;
- 2) подрастание в бронх метастаза из паренхимы легкого;
- 3) прорастание в бронх метастатически измененных лимфоузлов средостения или корня легкого.

Материалы и методы

С 2017 г. по сентябрь 2020 г. на базе поликлиники НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено 3719 бронхоскопий, из них в 1081 случае выполнена биопсия. По данным морфологической верификации у 40 (3,7%) пациентов подтвержден диагноз: метастатическое поражение легких. К эндобронхиальным метастазам мы относили метастатическую опухоль, видимую в просвете бронха. Во всех этих случаях производилась биопсия, и диагноз подтвержден гистологически и цитологически. Выявлен метастаз: у 12 больных – рака молочной железы (РМЖ), 6 – рака кишки (4 – ободочной, 3 – сигмовидной, 2 – прямой кишки), 4 – рака почки, 3 – рака щитовидной железы (РЩЖ), 2 – синовиальной саркомы, 2 – остеогенной саркомы, 2 – меланомы, 2 – рака мочевого пузыря, 2 – рака

шейки матки, 1 – рака носоглотки, 1 – рака яичников, 1 – эндометриальной саркомы тела матки, 1 – рака тела матки.

Результаты

Для метастазов РМЖ характерна экзофитная опухоль розово-красного или белесовато-розового цвета с неровной поверхностью, без инфильтрации слизистой оболочки (рис. 1). Реже отмечалась инфильтрация стенки бронха, слизистая оболочка в этой области утолщена, с мелко- или крупнобугристыми разрастаниями розово-красного или белесовато-розового цвета, легко кровоточащими при контакте (рис. 2).

При метастазах меланомы выявлялась экзофитная крупнобугристая пигментированная опухоль с серо-голубоватым, синюшным или темно-серым оттенком, реже встречается мелкобугристая инфильтрация розово-красного цвета, с утолщением слизистой оболочки.

При метастазах рака толстой кишки в бронхи отмечалась полиповидная или округлая экзофитная опухоль розового цвета, с гладкой или неровной поверхностью, обтурирующая бронх, иногда с незначительным количеством некротического налета, без инфильтрации слизистой оболочки (рис. 3), реже отмечалась инфильтрация слизистой оболочки розового цвета с бугристыми разрастаниями (рис. 4).

Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-2245-214X
Комаров Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3495-5521

Olga A. Malikhova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Igor G. Komarov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-3495-5521

Рис. 4. Инфильтрация слизистой оболочки – метастаз рака толстой кишки.
Fig. 4. Infiltration in the mucosa – metastasis from colorectal cancer.

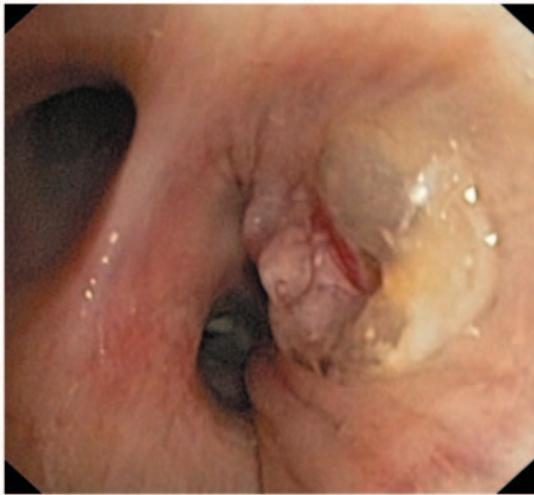


Рис. 7. Опухолевый инфильтрат – метастаз РЩЖ.
Fig. 7. Tumor infiltration – metastasis from TC.



Рис. 5. Экзофитная опухоль – метастаз рака почки.
Fig. 5. Exophytic tumor – metastasis from kidney cancer.



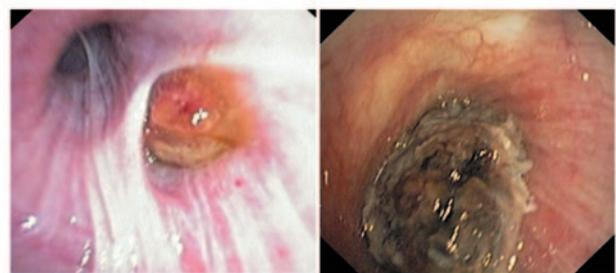
Рис. 8. Экзофитная опухоль – метастаз рака носоглотки.
Fig. 8. Exophytic tumor – metastasis from nasopharyngeal cancer.



Рис. 6. Экзофитная опухоль – метастаз РЩЖ.
Fig. 6. Exophytic tumor – metastasis from thyroid cancer (TC).



Рис. 9. Экзофитная опухоль – метастаз рака шейки матки.
Fig. 9. Exophytic tumor – metastasis from cervical cancer.



Для метастазов рака почки характерна экзофитная тромбодобная или гроздьевидная опухоль вишнево-красного цвета или с синюшным оттенком, иногда покрытая слизеобразным налетом белесо-желтого или белесо-серого цвета, как правило, обильно кровоточащая при выполнении биопсии, без инфильтрации прилежащей слизистой оболочки (рис. 5). Реже встречалась инфильтрация стенок бронха темно-красного цвета, также обильно кровоточащая при взятии биопсии.

При метастазах РЩЖ визуализировалась экзофитная опухоль мягкой консистенции, розово-красного цвета, с неровной поверхностью, иногда местами покрытая фибринозно-некротическим налетом, кровоточащая при выполнении биопсии, без инфильтрации прилежащей слизистой оболочки (рис. 6). Реже встречалась инфильтрация стенок бронха с бугристыми разрастаниями розово-красного цвета (рис. 7).

Метастазы рака носоглотки представлены экзофитной опухолью с неровной поверхностью розового цвета, кровоточащей при контакте (рис. 8).

При метастазах рака шейки матки определялась покрытая фибринозным налетом экзофитная опухоль розово-красного

или серо-красного цвета. Прилежащая слизистая оболочка не изменена (рис. 9).

При метастазах рака мочевого пузыря визуализировалась экзофитная опухоль округлой формы розово-красного цвета, без инфильтрации слизистой оболочки или инфильтрация стенок бронха с бугристыми разрастаниями розово-красного цвета, местами покрытыми фибрином, кровоточащими при контакте (рис. 10).

При метастазах рака яичников выявлялась экзофитная опухоль белесо-розового цвета с неровной поверхностью, без инфильтрации слизистой оболочки (рис. 11).

При метастазах эндометриальной саркомы тела матки определялась экзофитная опухоль серо-розового цвета с гладкой поверхностью, без инфильтрации прилежащей слизистой оболочки.

Метастазы синовиальной саркомы визуализировались в виде экзофитной опухоли серого цвета, с шероховатой поверх-

Рис. 10. Экзофитная опухоль – метастаз рака мочевого пузыря.
Fig. 10. Exophytic tumor – metastasis from bladder cancer.

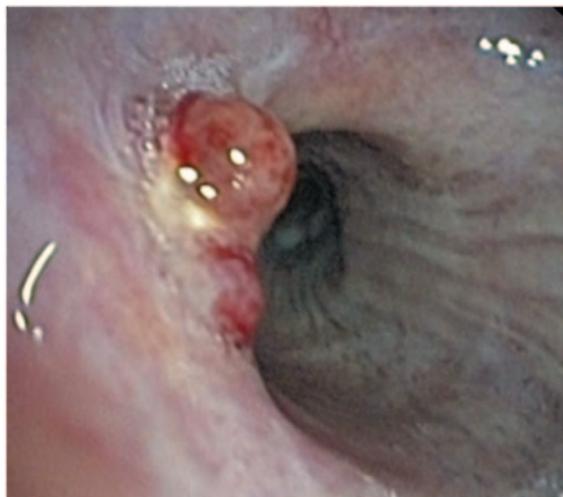


Рис. 12. Экзофитная опухоль – метастаз синовиальной саркомы.
Fig. 12. Exophytic tumor – metastasis from synovial sarcoma.



Рис. 11. Экзофитная опухоль – метастаз рака яичников.
Fig. 11. Exophytic tumor – metastasis from ovarian cancer.

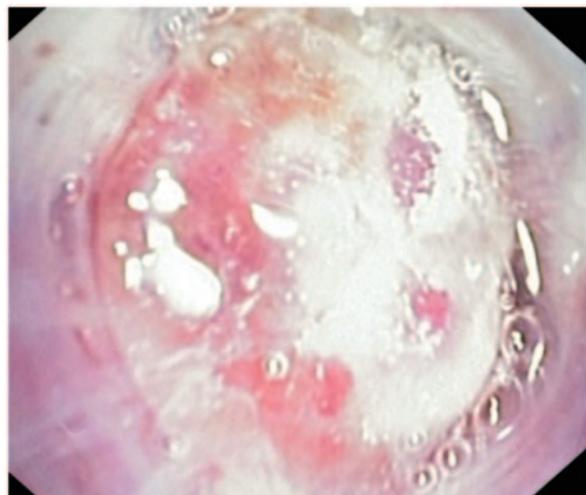
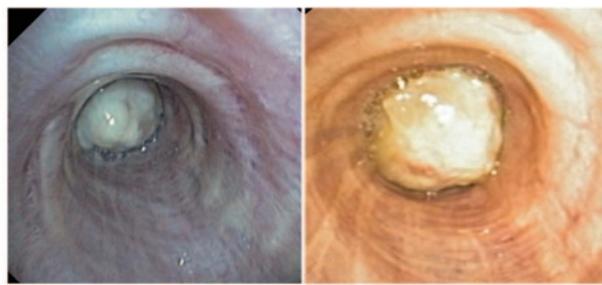


Рис. 13. Экзофитная опухоль – метастаз остеогенной саркомы.
Fig. 13. Exophytic tumor – metastasis from osteogenic sarcoma.



ностью эластичной консистенции, легко кровоточащей при контакте, без инфильтрации слизистой оболочки (рис. 12).

Метастазы остеогенной саркомы представлены в виде экзофитной опухоли грязно-серого цвета, с налетом фибрина, без инфильтрации прилежащей слизистой оболочки (рис. 13).

В то же время первичный рак легкого имеет эндоскопические отличия, которые зачастую позволяют дифференцировать его с метастатическими опухолями бронхов. В частности, при экзофитной форме роста опухоли помимо наличия экзофитного компонента в просвете бронха характерным признаком является инфильтрация прилежащей к опухоли стенки бронха. При перибронхиальной форме рака отмечается сужение просвета бронха эксцентрического, реже концентрического характера. Стенки бронха ригидны, хрящевой рельеф стерт. Слизистая оболочка в этой области, как правило, гладкая и не изменена. При инфильтративной форме рака характерно наличие опухолевого инфильтрата с бугристой или шероховатой поверхностью, розово-красного цвета, зачастую легко кровоточащего при контакте. В последнем случае дифференциальная диагностика с метастатическим поражением довольно сложна, поскольку визуальная картина во многом схожа. Ценность бронхоскопии заключается в возможности не только детального визуального осмотра и выявления опухолевой патологии в бронхиальном дереве, но и получения материала для морфологического исследования. В связи с этим крайне важна роль биопсии во время выполнения бронхоскопии. При явных визуальных признаках опухолевого поражения необходимо

выполнять множественную биопсию из различных участков опухоли, что позволит дифференцировать первичное опухолевое поражение бронха с метастатическим очагом.

Заключение

Эндобронхиальные метастатические опухоли из внелегочных злокачественных новообразований встречаются довольно редко. Изучив 40 случаев метастатических опухолей бронхов, мы обнаружили, что наиболее часто первичными злокачественными новообразованиями, дающими эндобронхиальные метастазы, являются РМЖ, колоректальный рак и РЩЖ. Всем пациентам, у которых при бронхоскопии выявлена патология, в обязательном порядке необходимо выполнять биопсию с целью морфологической верификации. Это крайне важно, поскольку зачастую у пациентов с эндобронхиальными метастазами поражение бронха является единственным проявлением основного заболевания спустя много лет после проведенного лечения первичной опухоли. В связи с этим знание анамнеза и данных предварительного обследования пациента облегчает задачу эндоскописта по правильной постановке диагноза и интерпретации выявленной патологии бронхиального дерева. Метастатическое поражение бронхов чаще всего имеет ограниченный, локальный характер без наличия опухолевой инфильтрации прилежащей к опухоли слизистой оболочки. Это, в свою очередь, является важным отличием от опухолевого поражения бронхов при первичном раке легкого. В ряде случаев эндоскопическая картина метастатического поражения бронхов связана с морфологической принадлежностью первичной злокачественной опухоли. Эндоскопическая картина позволяет заподозрить метастатическую опухоль бронха и визуально отличить ее от первичного рака легкого, а гистологическое и цитологическое исследования позволяют подтвердить диагноз. Таким образом, изучение эндоскопической семиотики метастатического поражения бронхиального дерева способствует более высокому качеству уточненной диагностики опухолевого поражения бронхов, что

позволяет осуществить выбор оптимальной тактики лечения таких пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

И.Г. Комаров – разработка дизайна исследования;
А.Ю. Концевая – написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
М.А. Крыловецкая – получение данных для анализа, анализ полученных данных;
О.А. Малихова – разработка дизайна исследования

Литература/References

1. Концевая А.Ю. Эндоскопическая диагностика и лечение вторичных злокачественных опухолевых поражений трахеи и бронхов. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004 [Kontsevaia A.Iu. Endoskopicheskaia diagnostika i lechenie vtorichnykh zlokachestvennykh opukholevykh porazhenii trakhei i bronkhov. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2004 (in Russian)].
2. Akoglu S, Uçan ES, Celik G, et al. Endobronchial metastases from extrathoracic malignancies. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22 (7): 587–91. DOI: 10.1007/s10585-005-5787-x
3. Braman SS, Whitcomb ME. Endobronchial metastasis. *Arch Intern Med* 1975; 135: 543–7.
4. Breta M, Arava S, Madan K, et al. Endobronchial metastasis from extrathoracic malignancies: A clinicopathological study of 11 cases. *Lung India* 2019; 36 (3): 212–5.
5. Coriat R, Diaz O, de la Fouchardière C, et al. Endobronchial metastases from colorectal adenocarcinomas: clinical and endoscopic characteristics and patient prognosis. *Oncology* 2007; 73 (5-6): 395–400. DOI: 10.1159/000136794
6. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, et al. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol* 2015; 38 (4): 338–42. DOI: 10.1097/COC.0b013e31829d1d09
7. Ikemura K, Lin DM, Martyn CP, et al. Endobronchial Metastasis from Extrapulmonary Neoplasms: Analysis of Clinicopathologic Features and Cytological Evaluation by Bronchial Brushing. *Lung* 2017; 195 (5): 595–9. DOI: 10.1007/s00408-017-0017-2
8. Jens B. Sørensen Endobronchial metastases from extra pulmonary solid tumors. *Acta Oncologica* 2004; 43: 73–9.
9. Katsimbri PP, Bamias AT, Froudarakis ME, et al. Endobronchial metastases secondary to solid tumors: report of eight cases and review of the literature. *Lung Cancer* 2000; 28 (2): 163–70. DOI: 10.1016/S0169-5002(99)00134-8
10. Kho SS, Yong MC, Chan SK, et al. Colon carcinoma with endobronchial metastasis masquerading as bronchial asthma causing ball valve effect. *Med J Malaysia* 2018; 73: 403–4.
11. Kim J-H, Min D, Song S-H, et al. Endobronchial Metastases from Extrathoracic Malignancies: Recent 10 Years' Experience in a Single University Hospital. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013; 74 (4): 169–76.
12. Lee SH, Jung JY, Kim DH, et al. Endobronchial Metastases from Extrathoracic Malignancy. *Yonsei Med J* 2013; 54 (2): 403–9.
13. Marchioni A, Lasagni A, Busca A, et al. Endobronchial metastasis: an epidemiologic and clinicopathologic study of 174 consecutive cases. *Lung Cancer* 2014; 84 (3): 222–8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.03.005.
14. Rosenblatt MB, Lisa JR, Trinidad S. Pitfalls in the clinical histologic diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Dis Chest* 1966; 49: 396–404.
15. Shroff GS, Benveniste MF, Carter BW, et al. Imaging of metastases in the chest: Mechanisms of spread and potential pitfalls. *Semin Ultrasound CT MR* 2017; 38: 594–603.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Серозные пограничные опухоли яичников: современные возможности ультразвуковой диагностики в мониторинге течения болезни после органосохраняющих операций

И.Ю. Давыдова^{✉1}, М.А. Чекалова², А.И. Карселадзе¹, В.В. Кузнецов¹, Л.А. Мещерякова¹, Т.В. Деды², Е.Ю. Черкасов³, А.С. Жарова¹

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

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия;

³Поликлиника №2 ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел РФ по г. Москве», Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) встречаются преимущественно у женщин репродуктивного возраста и составляют 20% всех новообразований женских половых органов. В настоящее время наблюдается рост заболеваемости ПОЯ. Одна из причин роста заболеваемости – усовершенствование знаний и опыта в отношении морфологической диагностики опухолей низкого потенциала злокачественности. Тем не менее, результаты предварительной инструментальной оценки характера заболевания и окончательного диагноза, формируемого гистологическим исследованием, не всегда бывают удовлетворительными, поскольку пограничные опухоли – это тонкий пласт, занимающий промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными опухолями. И несмотря на то, что ПОЯ являются самостоятельной нозологической формой в гистологической классификации, им присущи признаки как доброкачественных, так и злокачественных новообразований. В связи с этим становится понятной сложность как инструментальной, так и морфологической диагностики ПОЯ, а следовательно, возникают трудности в определении тактики лечения, выбора оптимальной операции, необходимости лекарственной терапии. Все эти вопросы напрямую связаны с качеством жизни больной, а главное – с выживаемостью, поскольку неправильно установленный диагноз влечет за собой неправильное лечение и неудовлетворительные результаты. Таким образом, изучение особенностей диагностики ПОЯ является чрезвычайно актуальным. Метод ультразвуковой компьютерной томографии прост, относительно дешев и доступен. Учитывая то, что практически все больные с новообразованиями яичников проходят данный вид обследования, чрезвычайно важна и интересна оценка роли ультразвукового метода в диагностике ПОЯ. Более того, в настоящее время все больше онкогинекологов прибегают к органосохраняющим объемам хирургического вмешательства при ПОЯ. Поэтому особенно актуальны изучение возможности ультразвуковой диагностики в мониторинге течения болезни после органосохраняющих операций, выявление рецидивов заболевания в яичнике, дифференцирование рецидива и кистозных образований яичников.

Цель. Определить эффективность компьютерной ультразвуковой диагностики в мониторинге течения ПОЯ после органосохраняющих операций.

Материалы и методы. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина проведен ретроспективный и проспективный анализ 405 больных с серозными ПОЯ (СПОЯ) за период 1970–2013 гг. Возраст пациенток варьировал в широком диапазоне, минимальный составлял 15, максимальный – 78 лет, медиана соответствовала 38 годам. Пациенткам до начала лечения проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза и забрюшинного пространства. Исследования проводились на экспертных ультразвуковых системах Siemens ACUSON S2000, Hitachi ARIETTA V70 и Philips EPIQ 5.

Результаты. Изучены возможности ультразвукового метода при диагностике СПОЯ на основании анализа морфо-ультразвуковых сопоставлений у пациенток после консервативных и ультраконсервативных операций.

Заключение. Ультразвуковая диагностика имеет решающее значение как при первичной диагностике, так и при динамическом наблюдении больных с консервативными и ультраконсервативными операциями по поводу СПОЯ. Эхография позволяет в 83,3% наблюдений диагностировать опухоль в яичнике и в 86,7% наблюдений отвергнуть диагноз.

Ключевые слова: серозная пограничная опухоль яичников, серозная атипически пролиферирующая опухоль, рак low grade, неинвазивные, инвазивные импланты, эндосальпингоз, псаммомные тельца

Для цитирования: Давыдова И.Ю., Чекалова М.А., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Мещерякова Л.А., Деды Т.В., Черкасов Е.Ю., Жарова А.С. Серозные пограничные опухоли яичников: современные возможности ультразвуковой диагностики в мониторинге течения болезни после органосохраняющих операций. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 106–111. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200578

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Давыдова Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: davydova06@mail.ru

Чекалова Марина Альбертовна – д-р мед. наук, проф., каф. рентгенологии и ультразвуковой диагностики академии постдипломного образования ФГБУ ФНЦК

Карселадзе Аполлон Иродионович – д-р мед. наук, проф., отд. патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кузнецов Виктор Васильевич – д-р мед. наук, проф., онкологическое отд-ние хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

✉ Irina Iu. Davydova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: davydova06@mail.ru

Marina A. Chekalova – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies

Apollon I. Karseladze – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

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

Serous borderline ovarian tumors: modern possibilities of ultrasound diagnostics in monitoring the course of the disease after organ-preserving operations

Irina Iu. Davydova^{✉1}, Marina A. Chekalova², Apollon I. Karseladze¹, Viktor V. Kuznetsov¹, Liudmila A. Meshcheriakova¹, Tatiana V. Dedy², Evgenii Iu. Cherkasov³, Alena S. Zharova¹

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

²Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

³Polyclinic №2 of the Medical and Sanitary Unit, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Borderline ovarian tumors (BOT) occur mainly in women of reproductive age and account for 20% of all neoplasms of the female genital organs. Currently, there is an increase in the incidence of BOT. One of the reasons for the increase in morbidity is the improvement of knowledge and experience in relation to the morphological diagnosis of tumors of low malignancy potential. Nevertheless, the results of a preliminary instrumental assessment of the nature of the disease and the final diagnosis formed by histological examination are not always satisfactory, since borderline tumors are a thin layer that occupies an intermediate position between benign and malignant tumors. And, in spite of the fact that an independent nosological form in the histological classification, nevertheless, they have signs of both benign and malignant neoplasms. In this regard, the complexity of both instrumental and morphological diagnostics of BOT becomes understandable, and, therefore, difficulties arise in determining the tactics of treatment, choosing the optimal operation, and the need for drug therapy. All these issues are directly related to the patient's quality of life, and, most importantly, to survival. Because an incorrectly established diagnosis entails incorrect treatment and unsatisfactory results. Thus, the study of the peculiarities of BOT diagnostics is extremely important. The ultrasound computed tomography method is simple, relatively cheap and affordable. Considering that almost all patients with ovarian neoplasms undergo this type of examination, it is extremely important and interesting to assess the role of the ultrasound method in the diagnosis of BOT. Moreover, at present more and more gynecological oncologists are resorting to organ-preserving surgical interventions for BOT. Therefore, it is especially important to study the possibility of ultrasound diagnostics in monitoring the course of the disease after breast-conserving operations, identifying recurrences of the disease in the ovary, differentiating recurrence and cystic formations of the ovaries.

Aim. To determine the effectiveness of computer-assisted ultrasound diagnostics in monitoring the course of BOT after breast-conserving operations.

Materials and methods. At Blokhin National Medical Research Center of Oncology carried out a retrospective and prospective analysis of 405 patients with serous BOT for the period 1970–2013. The age of the patients varied in a wide range, the minimum was 15, the maximum was 78 years, the median corresponded to 38 years. Before the start of treatment, the patients underwent an ultrasound examination (ultrasound) of the abdominal organs, the pelvic organs and the retroperitoneal space. The studies were carried out on expert ultrasonic systems Siemens ACUSON S2000, Hitachi ARIETTA V70 and Philips EPIQ 5.

Results. We studied the capabilities of the ultrasound method for diagnosing serous BOT based on the analysis of morpho-ultrasound comparisons in patients after conservative and ultra-conservative operations.

Conclusion. It has been established that ultrasound diagnostics is of decisive importance both in the initial diagnosis and in the dynamic observation of patients with conservative and ultra-conservative surgery for serous BOT. Echography makes it possible to diagnose a tumor in the ovary in 83.3% of cases and to reject the diagnosis in 86.7% of cases.

Keywords: serous borderline ovarian tumor, serous atypically proliferating tumor, low grade carcinoma, non-invasive, invasive implants, endosalpingosis, psammoma bodies

For citation: Davydova Iu, Chekalova MA, Karseladze AI, Kuznetsov VV, Meshcheriakova LA, Dedy TV, Cherkasov Elu, Zharova AS. Serous borderline ovarian tumors: modern possibilities of ultrasound diagnostics in monitoring the course of the disease after organ-preserving operations. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 106–111. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200578

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) впервые были описаны Говардом Тейлором в 1929 г. и обозначались как «условно злокачественные опухоли». Тейлором было отмечено, что, в отличие от злокачественных новообразований, «условно злокачественные опухоли» отличались относительно благоприятным течением и хорошим прогнозом даже при распространенных стадиях заболевания [1].

И хотя термин «пограничные опухоли яичников» был признан Международной федерацией акушеров и гинекологов в

1961 г., только в 1973 г. Всемирная организация здравоохранения внесла в классификацию и выделила в отдельную нозологическую группу эпителиальных новообразований яичников пограничные опухоли или опухоли пограничной злокачественности (карциномы low grade) [2, 3].

Основными морфологическими критериями пограничных опухолей являются: ядерная атипия, митотическая активность, ветвящиеся железистые комплексы, папиллярные разрастания и отсутствие стромальной инвазии (при этом возможна микроинвазия) [4–7].

Мещерякова Людмила Александровна – д-р мед. наук, онкологическое отделение хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Деды Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. рентгенологии и ультразвуковой диагностики академии постдипломного образования ФГБУ ФНЦ

Черкасов Евгений Юрьевич – канд. мед. наук, врач поликлиники №2 ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве»

Жарова Алена Сергеевна – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

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

Tatiana V. Dedy – Cand. Sci. (Med.), Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies

Evgenii Iu. Cherkasov – Cand. Sci. (Med.), Polyclinic №2 of the Medical and Sanitary Unit

Alena S. Zharova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания
Progression-free survival depending on the stage of the disease

Стадия	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %	Значение p
I (n=241)	93,8	86,8	0,001
II (n=62)	96,3	86,7	
III (n=102)	82,7	63,7	

ПОЯ составляют 15–20% всех эпителиальных новообразований яичников [8]. Более 1/2 (53–65%) составляют серозные пограничные опухоли, несколько меньше (32–43%) – муцинозные и только у 3–4% встречаются другие гистотипы пограничных опухолей – эндометриоидные, светлоклеточные и пограничные опухоли Бреннера [9].

Серозные ПОЯ (СПОЯ) характеризуются тем, что у 30–40% пациенток являются двусторонними, кроме того, у 30% больных сопровождаются перитонеальными имплантатами, 30% из которых являются инвазивными [10]. Известно, что инвазивные имплантаты снижают 10-летнюю выживаемость с 90% (наблюдения без имплантов) до 60% [11].

СПОЯ подразделяют на 2 типа:

- 1-й – серозная атипическая пролиферирующая опухоль, серозная пограничная опухоль обычного типа (поверхностная или кистозная);
- 2-й – серозная пограничная опухоль микропапиллярного типа (неинвазивная микропапиллярная low grade серозная карцинома); Всемирная организация здравоохранения, 2014 г. [2].

ПОЯ не имеют специфической клинической картины. Обычно больные предъявляют жалобы на увеличение живота в объеме, боли разной интенсивности, ациклические кровянистые выделения. Довольно часто заболевание протекает бессимптомно, обнаруживается на профосмотре или обследовании по поводу интеркуррентных заболеваний. Опухолевое образование может пальпироваться через переднюю брюшную стенку и самостоятельно выявляться пациенткой [12–14].

ПОЯ развиваются преимущественно у женщин репродуктивного возраста, наиболее часто в возрастном интервале от 30 до 40 лет. И хотя средний возраст заболевших составляет 40 лет, 30% больных с ПОЯ составляют больные моложе 30 лет [15, 16].

В отличие от рака яичников у большинства (80%) больных с ПОЯ заболевание диагностируют в начальных (IA, IB) стадиях [17, 18].

Прогноз при ПОЯ благоприятный. Общая 10-летняя выживаемость при I стадии ПОЯ составляет 90%, а при III стадии – 60–70% [17–20].

На сегодняшний день в России подходы к лечению больных с ПОЯ в большинстве случаев остаются агрессивными по сравнению с общемировыми стандартами. Большинство пациенток попадают в гинекологические стационары с диагнозом кистомы яичников, где выполняются операции в объеме адекссэктомии лапароскопическим или открытым доступом. При получении гистологического заключения больным с СПОЯ независимо от возраста и данных клинического обследования врачи рекомендуют повторную операцию в объеме резекции противоположного яичника или экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника и дальнейшую химиотерапию. Подобный подход не оправдан и часто неприемлем, особенно когда речь идет о молодых нерожавших пациентках. Неэффективная химиотерапия усугубляет степень ошибок и неоправданных осложнений в лечении больных с ПОЯ.

Другим важным вопросом является высокая частота морфологических ошибок в сторону гипердиагностики, что также ведет к ошибочной тактике лечения больных с ПОЯ.

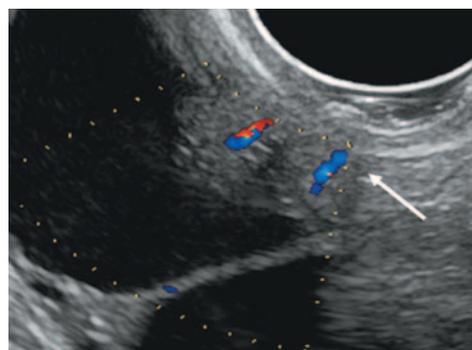
Существующие до сих пор в клинической онкологии противоречия в вопросах диагностики и тактики лечения СПОЯ требуют глубокого анализа накопленных наблюдений.

Мировой опыт и более чем 30-летний опыт лечения подобных больных в Российской онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина (с 1970 по 2013 г.) позволил пересмотреть основные принципы диагностики и разработать современную тактику лечения как первичных больных с СПОЯ, так и пациенток с рецидивами. Морфологические ошибки и неправильная стратегия приводят к неадекватно-

Рис. 1. Ультразвуковая томограмма яичника. На изображении по контуру неувеличенного яичника определяются точечные гиперэхогенные структуры, соответствующие псаммомным телцам.
Fig. 1. Ultrasound image showing the hyperechoic structures corresponding to the psammoma bodies along the outline of the normal sized ovary.



Рис. 2. Трансвагинальное УЗИ. При цветовом доплеровском картировании определяются сосудистые локусы в сосочковых разрастаниях.
Fig. 2. Transvaginal ultrasound. The color doppler imaging demonstrates the vascular pattern in the papillary growth pattern.



му хирургическому вмешательству, а ошибочная тактика лечения – к инвалидизации и лишению молодых пациенток репродуктивной функции, развитию посткастрационного синдрома, снижению продолжительности жизни, тяжелым социальным последствиям.

Как известно, в настоящее время заболеваемость ПОЯ возросла. Учитывая молодой возраст пациенток, проблемы репродукции и гормональной функции выходят на первый план. Появление высокотехнологических возможностей диагностики (ультразвуковой компьютерной, компьютерной, магнитно-резонансной томографии, электронной микроскопии) позволяет с высокой точностью распознать пограничную опухоль и дифференцировать ее со злокачественными новообразованиями. Тщательный анализ большого проспективного и ретроспективного клинического материала позволил разработать правильную тактику ведения больных в зависимости от различных прогностических факторов (стадии заболевания, морфологического варианта опухоли), выявить показания к органосохраняющим операциям и детально изучить роль химиотерапии у больных с СПОЯ. Для разработки путей сохранения репродуктивной функции нами был изучен опыт выполнения неоднократных органосохраняющих хирургических вмешательств (повторные резекции яичников) и даны рекомендации. Анализ большого клинического материала по лечению рецидивов и диссеминированных форм СПОЯ, рака low grade яичников на фоне СПОЯ позволил сформулировать оптимальные принципы их лечения.

На основании изложенного можно заключить, что изучение вопросов, касающихся возможности органосохраняющего лечения больных с СПОЯ, является крайне актуальным, и в первую очередь оценка диагностических возможностей относительно ПОЯ станет важным шагом в реализации поставленных целей.

Рис. 3. Трансвагинальное УЗИ с использованием эластографии. На изображении неувеличенный яичник. В его структуре определяется тонкостенное кистозное образование с прозрачным анэхогенным содержимым. Пристеночно визуализируются сосочковые структуры толщиной 0,4 см.
Fig. 3. The application of transvaginal sonographic elastography. The ultrasound image showing the normal sized ovary. The structure of the ovary contains thin-walled cystic lesion with clear anechoic contents. A 0.4 cm thick papillary structures lesion along the cyst wall is visualized.

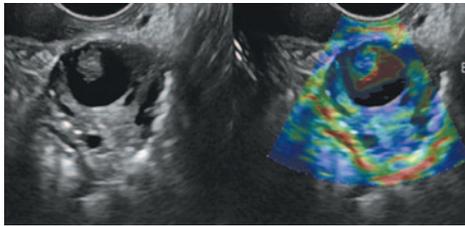


Рис. 4. Структуры рака низкой степени злокачественности на фоне СПОЯ, ×100.
Fig. 4. The formation of low-grade cancer against the background of serous borderline ovarian tumors, ×100.

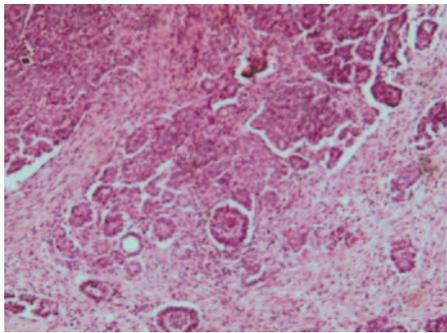


Рис. 5. Ультразвуковая томограмма яичника. На изображении неувеличенный яичник. В его структуре тонкостенное кистозное образование с прозрачным анэхогенным содержимым и пристеночными солидными папиллярными разрастаниями.
Fig. 5. Ultrasound ovarian tomography. The ultrasound image showing the normal sized ovary. The structure of the ovary contains thin-walled cystic lesion with clear anechoic contents and wall solid papillary growth pattern.

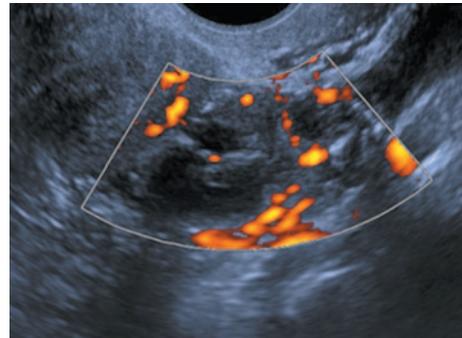
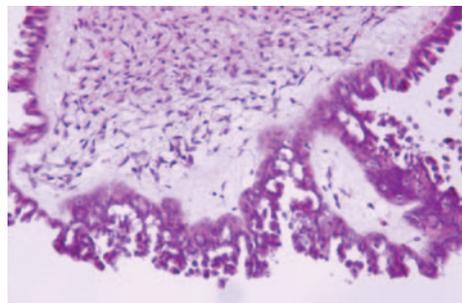


Рис. 6. Начало формирования кривозных структур на сосочках, ×200.
Fig. 6. The beginning of the formation of cribriform structures on the papillae, ×200.



Материалы и методы

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина проведен ретроспективный и проспективный анализ 405 больных с СПОЯ за период 1970–2013 гг. Возраст пациенток варьировал в широком диапазоне, минимальный составлял 15, максимальный – 78 лет, медиана соответствовала 38 годам.

Более 1/3 (37,2%) больных жалоб не предъявляли. Перечень основных жалоб включал: боли внизу живота (32,2%), увеличение живота в объеме (15,1%), острые боли в животе (7,9%) и др.

Причинами, по которым больные попадали в гинекологический стационар, были жалобы (42,7%), профосмотр или обследование в связи с интеркуррентными заболеваниями (40,3%), симптомы острого живота (6,8%), бесплодие (6,4%) и др. При детальном изучении анамнеза оказалось, что 15% больных страдали бесплодием.

Уровень маркера СА-125 на дооперационном этапе у 80,4% пациенток не превышал 148 Е/мл, а медиана СА-125 составляла 98,5 Е/мл. Нами была отмечена корреляция уровня СА-125 со стадией заболевания – распространенный процесс сопровождался более высокими показателями СА-125. Так, при ПС стадии наблюдались очень высокие показатели СА-125 (от 1500 до 6554 Е/мл). Диапазон уровня СА-125 при ПВ–ПИС стадиях СПОЯ был в пределах от 700 до 6500 Е/мл. Эти данные характерны для большинства больных с СПОЯ. Однако у 13,3% больных с высоким СА-125 (от 2266 до 6554 Е/мл) определялась клинически и морфологически доказанная I стадия заболевания.

В нашем исследовании I стадия СПОЯ была у 60% больных, при этом одновременное поражение двух яичников отмечено в 36,5% случаев. В дальнейшем у 19% пациентов, перенесших одностороннюю аднекэктомиию по поводу СПОЯ, во втором яичнике СПОЯ de novo возникала в сроке от 6 мес до 20 лет. Следовательно, в целом с течением времени число больных с поражением двух яичников возрастало с 38,7 до 43,2%. Опухоль по наружной капсуле или клетки в смывах, т.е. IC стадия, была отмечена у 50% больных. При статистическом анализе было установлено, что выживаемость без

прогрессирования при III стадии СПОЯ была статистически значимо меньше, чем при I или II стадии заболевания (см. таблицу).

Из 191 (47,1%) пациентки с СПОЯ, оперированной в других лечебных учреждениях и включенных в нашу работу, только у 92 (48%) больных был установлен правильный морфологический диагноз. Более чем в 1/2 случаев наблюдались ошибки морфологической диагностики, чаще в сторону гипердиагностики. Так, у 2/3 больных с СПОЯ ошибочно трактовалась как рак яичников, а у 1/3 – как доброкачественная опухоль. Мы также наблюдали случаи, когда фокусы рака на фоне серозной пограничной опухоли были пропущены. В некоторых наблюдениях выполнено исследование дополнительных срезов блочного материала, в которых были обнаружены фокусы рака на фоне пограничной опухоли как находка. Подобные наблюдения говорят о необходимости выполнения гистологического исследования с большим количеством срезов у больных с СПОЯ, так как ошибка морфолога может стоить жизни больной [21].

Диагностические возможности эхографии изучены на основании сопоставления данных предоперационного ультразвукового и послеоперационного гистологического исследований в 74 (48,4%) наблюдениях, касающихся группы консервативных и ультраконсервативных операций.

Пациенткам до начала лечения проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, органов малого таза и забрюшинного пространства. Исследования проводились на экспертных ультразвуковых системах Siemens ACUSON S2000, Hitachi ARIETTA V70 и Philips EPIQ 5.

Результаты

Изучены возможности ультразвукового метода при диагностике СПОЯ на основании анализа морфо-ультразвуковых сопоставлений у пациенток после консервативных и ультраконсервативных операций. Полученные данные мы разделили на 3 группы в зависимости от особенностей ультразвуковой картины выявленных образований яичников. К 1-й группе отнесли

пациенток с ультразвуковой картиной солидно-кистозного образования оставшегося яичника, ко 2-й – с неизменной ультразвуковой структурой оставшегося яичника, к 3-й – пациенток с кистозным образованием в структуре единственного яичника.

Первую группу, в которой по данным УЗИ определялось солидно-кистозное образование в области оставшихся придатков матки, составили 42 (27,5%) больных. После операции у большинства из них – 35 (83,3%) – при гистологическом исследовании обнаружена СПОЯ, у 4 (9,5%) больных диагностирован рак яичника и у 1 (2,4%) – киста желтого тела.

Во 2-й группе – 15 (9,8% наблюдений) – по данным УЗИ объемных образований в яичнике обнаружено не было, тем не менее больные были повторно оперированы. В одном наблюдении при неизменной структуре неувеличенного яичника по его контуру визуализировались плотные структуры, идентичные псаммомным телцам, что послужило основанием заподозрить опухоль (рис. 1).

При гистологическом исследовании у 13 (86,7%) больных патологии в удаленном или резецированном яичнике обнаружено не было. Серозная пограничная цистаденома диагностирована у 1 (6,7%) пациентки и у 1 (6,7%) – серозная цистаденома.

В 3-й группе у 17 (11,1%) больных при УЗИ в структуре яичника визуализировали тонкостенное кистозное образование. По данным гистологического исследования у большинства из них – 11 (64,7%) – обнаружена киста желтого тела, 3 (17,6%) – зачатки серозной опухоли, 1 (5,9%) – псаммомные телца, 1 (5,9%) – серозная цистаденома.

Следует отметить, что после органосохраняющих операций размеры выявленных при УЗИ как кистозных, так и солидно-кистозных образований яичников варьировали от 1,5 до 12,0 см. При этом такие размеры кист с одинаковой частотой отмечены в 1 и 3-й группах.

Новообразования, отнесенные к 1-й группе, характеризовались типичными ультразвуковыми признаками многокамерного кистозного образования с тонкими перегородками и пристеночными разрастаниями в виде сосочковых структур разного диаметра. При использовании **цветового доплеровского картирования и энергетического доплера** более чем у 1/2 из них в солидном компоненте картировались единичные сосудистые локусы (рис. 2).

Установление инвазивного компонента в опухоли оказалось сложной задачей для УЗИ, так как даже при морфологическом исследовании мы наблюдали ошибки в сторону как гипо-, так и гипердиагностики.

Приведем клинический пример.

У пациентки С. 36 лет при УЗИ по месту жительства в левом яичнике обнаружено кистозное образование с папиллярными структурами.

Лапароскопическим доступом большой выполнена биопсия левого яичника. При гистологическом исследовании обнаружена серозная пограничная опухоль. На следующем этапе лечения больной выполнена операция в объеме удаления левых придатков матки, резекции большого сальника. Пациентка находилась под наблюдением. Через 5 лет при УЗИ выявлена опухоль правого яичника. В ходе исследования обнаружено: правый яичник размерами 6,3×4,2 см, в его структуре определяется многокамерное жидкостное образование размерами 4,3×3,3 см, в одной из камер определяются пристеночные солидные папиллярные разрастания толщиной 0,4 см (рис. 3).

Большой выполнена операция в объеме лапаротомии, экстирпации матки с правыми придатками. Удаление большого сальника. Правый яичник был представлен двухкамерным образованием размерами 3–4 см, на внутренней поверхности меньшей камеры определялись наложения в виде сгустков крови, поверхность кисты была гладкая, розовая, на внутренней поверхности большей камеры – плоского вида сосочковые разрастания желтоватого цвета толщиной до 3 мм плотноватой консистенции. При гистологическом исследовании удаленных правых придатков матки обнаружена высокодифференцированная серозная папиллярная аденокарцинома. Препараты 1 и 2-й операций были повторно пересмотрены. Оказалось, что и в левом яичнике, удаленном ранее при первой операции, определялся рак low grade. Первоначально он не был распознан (рис. 4).

Тем не менее, несмотря на ошибку в диагнозе, злокачественная опухоль не распространилась за пределы яичников, что обеспечило благоприятный прогноз.

Диагноз был изменен с серозной пограничной опухоли на рак low grade яичников, пациентка живет без прогрессирования заболевания более 5 лет.

Следующее наблюдение также демонстрирует непростую задачу для морфологов и тем более специалистов УЗИ в оценке степени злокачественности опухоли яичников.

Пациентке Ф. 34 лет по данным УЗИ был установлен диагноз опухоли правого яичника. При этом обнаружено: правый яичник размером 4,2×2,2 см, в структуре определяется многокамерное тонкостенное жидкостное образование размером 2,9×2,0 см, в одной из камер определяются пристеночные солидные компоненты до 0,8 см. Левый яичник размером 2,4×1,7 см, структура неоднородная, с солидным компонентом 1,3×1,4 см. Свободной жидкости и дополнительных объемных образований в малом тазу не выявлено. Пациентке по месту жительства выполнена операция в объеме резекции яичников. При гистологическом исследовании обнаружена серозная папиллярная цистаденома пограничного типа. Больная находилась под наблюдением. При очередном УЗИ через 9 мес после первой операции в яичниках выявлены солидно-кистозные образования с пристеночной шероховатостью (рис. 5).

Пациентке выполнена операция в объеме аднексэктомии слева, резекции правого яичника, правосторонней тубэктомии, резекции большого сальника. Макроскопически в левом яичнике определялась киста, на разрезе серовато-красного цвета размерами 2×2,5×0,8 см. Большой сальник 25×15×8 см с очаговым уплотнением диаметром 2 см. При морфологическом исследовании левого яичника обнаружено: на фоне серозной папиллярной цистаденомы пограничного типа выявляются небольшие участки криброзных эпителиальных структур с признаками клеточного и ядерного полиморфизма. Указанные участки следует расценивать как начальные проявления серозного рака (рис. 6).

В резецированном правом яичнике – картина серозной папиллярной цистаденомы пограничного типа с наличием имплантов в стенке маточной трубы. В большом сальнике отмечаются множественные импланты в просвете сосудов и скопления псаммомных телец. После операции химиотерапия не проводилась.

Больная наблюдается в течение 5 лет без признаков прогрессирования заболевания.

Как нами было отмечено, присутствие криброзных структур является неблагоприятным морфологическим признаком, который можно трактовать как начальное проявление рака. Выполненный нами сравнительный ретроспективный анализ первичных операций и операций в связи с рецидивом СПОЯ показал, что формирование криброзных структур у больных с СПОЯ однозначно являлось предиктором развития рака и зачастую прогрессирования. Это еще раз подтверждает постулат о необходимости экспертного уровня морфологии, что определяет тактику лечения и судьбу больной.

В данном наблюдении удалось избежать прогрессирования заболевания, поскольку пациентка обратилась вовремя и опухоль была удалена полностью, несмотря на органосохраняющий объем операции.

Ультразвуковая диагностика продемонстрировала высокую чувствительность при СПОЯ. Следует подчеркнуть, что подобные заключения возможны лишь на экспертном уровне специалиста ультразвуковой диагностики, обладающего большим опытом визуализации данной патологии.

По нашим данным, обнаружение солидно-кистозного образования в оставшемся яичнике посредством ультразвукового метода в 83,3% наблюдений свидетельствовало об опухоли яичника.

Отсутствие ультразвуковых признаков кистозного образования в 86,7% наблюдений соответствовало неизменной гистологической структуре оставшегося яичника.

Обнаружение при УЗИ тонкостенного кистозного образования в 64,7% наблюдений было обусловлено неопухольевыми изменениями. Удаление неизменного яичника или яичника с гладкой тонкостенной кистой приводило к тому, что

каждой 4-й больной (24,5%) придатки удаляли без достаточных оснований.

Обсуждение

В диагностике ПОЯ основным и информативным методом считается УЗИ малого таза. Кистозно-измененные яичники с папиллярными структурами по наружной и/или внутренней капсуле являются характерными признаками ПОЯ. Магнитно-резонансная томография может дополнять ультразвуковой метод и, возможно, уточнять инвазивный характер опухоли [22, 23].

Несмотря на то, что дифференциальный диагноз между цистаденомами, цистаденофибромами и инвазивными злокачественными опухолями только с помощью ультразвукового метода непрост и частота ошибок значительна, тем не менее ультразвуковая диагностика является важным и информативным методом исследования ПОЯ [22]. Основным признаком, по которому может устанавливаться диагноз СПОЯ, является факт наличия папиллярных образований в стенке кисты. Было отмечено, что определенные характеристики папиллярных разрастаний, а именно их размеры, поверхность сосочков, угол их отхождения (тупой или острый), существенно позволяют различать тип кистозного новообразования в отношении дифференциального диагноза. При этом доплеровское исследование не показало своей эффективности в оценке сосудистых особенностей опухоли [22, 24, 25]. Интересные данные получили А. Sayasneh и соавт. и М. Pascual и соавт. о том, что средний размер сосочков отличается в доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолях – 9,6, 15,7 и 35,3 мм соответственно. Наиболее информативным ультразвуковым признаком оказался угол между стенкой кисты и проекцией сосочков. Установлено, что острый этот угол был в 68% доброкачественных опухолей, тупым – в 40% пограничных и 89% злокачественных опухолей, в которых наблюдается инвазивный компонент [25, 26].

Как уже отмечено, серьезные пограничные опухоли яичников встречаются в основном у женщин репродуктивного возраста [3, 21]. В связи с этим фактом возникает очень актуальный в наше время вопрос. Возможно ли планировать органосохраняющее лечение при наличии опухоли яичника у молодой женщины, желающей сохранить репродуктивную функцию?

Проведение активного ультразвукового мониторинга состояния яичников у оперированных женщин позволяет своевременно выявить новую опухоль и определить тактику лечения [3]. Нами установлено, что в макроскопически неизменном яичнике скрытые очаги болезни обнаруживаются крайне редко и, наоборот, когда опухоль действительно имеет место, в большинстве случаев при эхографии визуализируются кистозные образования с характерными пристеночными структурами. Таким образом, ультразвуковой метод занимает важное место как в ранней диагностике СПОЯ, так и в оценке распространенного процесса, эффективности лечения и раннем выявлении рецидива заболевания. С помощью УЗИ с высокой долей вероятности можно выявить характерные особенности опухоли на основе сопоставления морфологических данных с данными УЗИ, что определяет тактику ведения таких больных. Как показало наше исследование, ультразвуковой метод обладает высокой чувствительностью относительно пограничных опухолей в руках опытных специалистов, экспертов в области новообразований яичников, обладающих большим клиническим опытом [27].

Заключение

Ультразвуковая диагностика имеет решающее значение как при первичной диагностике, так и при динамическом наблюдении больных с консервативными и ультраконсервативными операциями по поводу СПОЯ. Эхография позволяет в 83,3% наблюдений диагностировать опухоль в яичнике и в 86,7% наблюдений отвергнуть диагноз.

Лишь в сочетании «три кита» в клинической онкологии: экспертный специалист ультразвуковой диагностики, морфолог экспертного уровня и клиницист, обладающие большим опытом диагностики и лечения СПОЯ, – могут наиболее точно оценивать клиническую ситуацию, прогнозировать течение болезни, а также определять стратегию лечения в каждом конкретном наблюдении.

Для лучшего прогноза заболевания каждой пациентке оптимально было бы заручиться решением консилиума таких специалистов, особенно если речь идет о желании женщины сохранить свою репродуктивную функцию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48: 204–30.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition.* Lyon: IARC, 2014; p. 307.
- Du Bois A, Trillsch F, Mahner S, et al. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 1): i20–2. DOI: 10.1093/annonc/mdw090
- Lodhi S, Najam S, Pervaz S. DNA ploidy analysis of borderline epithelial ovarian tumours. *J Pak Med Assoc* 2000; 50 (10): 349–51.
- Scully RE, Young RH, Clement PB. *Tumor like lesions. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1998; p. 443–4.
- Shih IM, Kurman RJ. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (20): 7273–9.
- Shim SH, Kim SN, Jung PS, et al. Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: a meta-analysis. *2016; 54: 84–95.*
- Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 2005; 123 (Suppl.): 13–57.
- Lenhard MS, Mitterer S, Kumpfer C. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 189–94. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.04.031
- Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 41–4. DOI: 10.1097/01.pgp.0000101080.35393.16
- Sherman ME, Mink PJ, Curtis R. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 2004; 100: 1045–52. DOI: 10.1002/cncr.20080
- Ayhan A, Akarın R, Develioglu O, et al. Borderline epithelial ovarian tumors. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1991; 31 (2): 174–6.
- Goldman TL, Chalas E, Chumas J, et al. Management of borderline tumors of the ovary. *South Med J* 1993; 86 (4): 423–5.
- Jimenez AM, Miralles Pi RM, Sanchez AE, et al. Ovarian tumors of low malignant potential (borderline). A retrospective study of 31 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15 (4): 300–4.
- Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49 (3): 517–25. DOI: 10.1097/00003081-200609000-00011
- Lalwani N, Shanbhogue AK, Vikram R. Current update on borderline ovarian neoplasms. *Am J Roentgenol* 2010; 194 (2): 330–6. DOI: 10.2214/AJR.09.3936
- Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy: a clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer* 1983; 58: 2052–64. PMID: 3756820
- Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 150–8. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90099-5
- Riman T, Dickman PW, Nilsson S. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case – control study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 575–85. DOI: 10.1006/gyna.2001.6451
- Nikrui N. Survey of clinical behavior of patients with borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 107–19. DOI: 10.1016/0090-8258(81)90102-5
- Green AE. Borderline ovarian cancer borderline tumor overview. *Obstet Gynecol* 2019.
- Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, et al. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 50–9.
- Takekumi M, Nishimura R, Hasegawa K. Clinical evaluation of MRI in the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81 (2): 157–61. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2002.810212.x
- Hassen K, Ghossein MA, Rousset P, et al. Characterization of papillary projections in benign versus borderline and malignant ovarian masses on conventional and color Doppler ultrasound. *Am J Roentgenol* 2011; 196: 1444–9.
- Pascual MA, Tresserra F, Grases PJ, et al. Borderline cystic tumors of the ovary: gray-scale and color Doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2002; 30: 76–82.
- Soyasneh A, Ekechi C, Christine L, et al. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (Review). *Int J Oncol* 2015; 46 (2): 445–58.
- Давыдова И.Ю. Серьезные пограничные опухоли яичников (клинико-морфологические особенности, лечение, прогноз). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018 [Davydova Iu. Serioznye po granichnyye opukholi yaichnikov (kliniko-morfologicheskie osobennosti, lechenie, prognoz). Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2018 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Лечение распространенного мелкоклеточного рака легкого. Клинический случай и обзор литературы

К.В. Меньшиков^{✉1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Рак легкого – одна из самых распространенных опухолей человека. Заболеваемость находится на одной из ведущих позиций. В 2019 г. в Республике Башкортостан было выявлено 1327 пациентов с этой патологией, из них с III стадией заболевания – 28,7%, с IV стадией – 45,8%. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) – одна из самых прогностически неблагоприятных злокачественных опухолей человека. Примерно 15% опухолей легкого составляет МРЛ. Первой комбинацией для лечения распространенного МРЛ после этопозиды и препаратов платины стала комбинация режима этопозид + карбоплатин (EP) с атезолизумабом. В исследовании IMpower133 при медиане наблюдения в 13,9 мес медиана общей выживаемости в группе атезолизумаба составила 12,3 мес, а в группе плацебо – 10,3 мес. В клиническом наблюдении продемонстрирована эффективность комбинации режима EP с атезолизумабом. Пациент с МРЛ получил 4 курса терапии в режиме EP с атезолизумабом и 14 введений атезолизумаба. Достигнутый частичный ответ сохраняется. Клинический случай демонстрирует эффективность и удовлетворительный профиль безопасности комбинации атезолизумаба и режима EP.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, химиотерапия, атезолизумаб, IMpower133, общая выживаемость

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И. Лечение распространенного мелкоклеточного рака легкого. Клинический случай и обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 112–115. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200726

CLINICAL CASE

Treatment of advanced small cell lung cancer. Clinical case and literature review

Konstantin V. Menshikov^{✉1,2}, Aleksandr V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Irina A. Menshikova², Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Lung cancer is one of the most common tumors in humans. The incidence is in one of the leading positions. In 2019 1327 patients with this pathology were identified in the Republic of Bashkortostan. Of these, with stage III of the disease – 28.7%, with stage IV 45.8%, which is higher. Small cell lung cancer (SCLC) is one of the most prognostically unfavorable malignant tumors in humans. About 15% of lung tumors are SCLC. The first combination for the treatment of advanced SCLC after etoposide and platinum preparations was the combination of the etoposide + carboplatin (EP) regimen with atezolizumab. In the IMpower133 study, after a median follow-up of 13.9 months, median overall survival in the atezolizumab group was 12.3 months, and in the placebo group – 10.3 months. In clinical observation, the effectiveness of the combination of the EP regimen with atezolizumab has been demonstrated. A patient with SCLC received 4 courses of EP therapy with atezolizumab and 14 injections of atezolizumab. The partial response achieved is retained. Case study efficacy and satisfactory safety profile of the combination of atezolizumab and the EP regimen.

Keywords: small cell lung cancer, immunotherapy, chemotherapy, atezolizumab, IMpower133, overall survival

For citation: Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, Menshikova IA, Nasretdinov AF, Sultanbaeva NI. Treatment of advanced small cell lung cancer. Clinical case and literature review Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 112–115.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200726

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКЮД. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКЮД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Мусин Шамиль Исмаилович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд.-нием №6 ГАУЗ РКЮД. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Меньшикова Ирина Асхатовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Насретдинов Айнура Фанатович – врач-онколог амбулаторного отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКЮД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Султанбаева Надежда Ивановна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГАУЗ РКЮД. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

✉ Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Aleksandr V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Shamil I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Irina A. Menshikova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Ainur F. Nasretdinov – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Nadezda I. Sultanbaeva – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Введение

Рак легкого (РЛ) – одна из самых распространенных опухолей человека. Заболеваемость раком этой локализации находится на одной из ведущих позиций как в Российской Федерации, так и в мире. Распространенность РЛ в РФ в 2019 г. 100,5 на 100 тысяч населения, отмечен рост в сравнении с 2009 г., когда этот показатель составлял 83,6. Индекс накопления контингентов – 3,0, годовичная летальность – 48,4%, что является одним из самых высоких показателей после опухолей печени и желчных протоков, поджелудочной железы, а также опухолей пищевода. Всего – 49 145 пациентов с РЛ. В Республике Башкортостан показатели распространенности РЛ соответствуют общероссийским. В 2019 г. было выявлено 1327 пациентов с РЛ, из них с III стадией заболевания – 28,7%, с IV стадией – 45,8%, что выше, чем по РФ в целом и в Приволжском федеральном округе (41,7 и 42% соответственно). Распределение пациентов по стадиям представлено на рис. 1.

Только 25,4% пациентов имели I–II стадию заболевания и подлежали радикальному хирургическому лечению. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза составила 53,4%, т.е. более 1/2 всех пациентов с диагнозом РЛ умерли в течение года. Республика Башкортостан по заболеваемости РЛ находится на 2-м месте в Приволжском федеральном округе после Республики Татарстан. Диагноз был подтвержден морфологически у 76%, данный показатель достаточно низкий по сравнению с Приволжским федеральным округом и РФ (84,9 и 82,7% соответственно). Летальность на 1-м году с момента установления диагноза Республики Башкортостан – 53%, в Приволжском федеральном округе – 49,3%, по РФ – 48,4%. Таким образом, заболеваемость РЛ в Республике Башкортостан является достаточно актуальной проблемой: высокая заболеваемость, сложности с диагностикой и как следствие – большое число пациентов с IV стадией и относительно высокой летальностью [1]. Приведенные данные свидетельствуют о важности своевременной диагностики и лечения РЛ. Изучение экспрессии PD-L1, драйверных мутаций при РЛ представляется дополнительной возможностью увеличить шансы пациентов на благоприятный исход заболевания [2–4].

Мелкоклеточный РЛ (МРЛ) – одна из самых прогностически неблагоприятных злокачественных опухолей у человека. Около 15% опухолей легкого составляет МРЛ [5]. У подавляющего большинства пациентов МРЛ (до 70%) диагностируется на распространенных стадиях заболевания. Стандартом терапии МРЛ на распространенной стадии является комбинация препарата платины (карбоплатин или цисплатин) с этопозидом [6–8]. Высокая частота ответа на терапию (до 60–65%), по данным некоторых авторов, нивелируется медианой выживаемости до 10 мес [8, 9]. С середины 1980-х годов, когда комбинация цисплатина с этопозидом была принята за стандарт, и до настоящего времени новых препаратов для терапии МРЛ, которые бы позволили улучшить результаты, не было зарегистрировано. Метаанализ продемонстрировал, что замена цисплатина на карбоплатин не улучшила эффективность в 1-й линии терапии распространенного МРЛ. Частота общих ответов в группах цисплатин + этопозид и карбоплатин + этопозид составила 67 и 66% соответственно [10]. Отмечена лишь смена спектра токсичности: карбоплатин имеет более низкую почечную, неврологическую и токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта, чем цисплатин, но, в свою очередь, имеет более высокую гематологическую токсичность.

Развитие иммуноонкологических препаратов – это новая эпоха в лечении злокачественных новообразований. Изучение иммуногенного потенциала опухолей позволило улучшить результаты лечения и определить предикторы эффективности терапии [11, 12]. МРЛ всегда рассматривался как опухоль с большим иммуногенным потенциалом. Выраженность паранеопластического синдрома при МРЛ в результате иммунного ответа против антигенов, экспрессируемых опухолью, позволяет рассчитывать на эффект от терапии ингибиторами контрольных точек. Клиническая эффективность иммунотерапии наблюдалась у пациентов с рефрактерным или метастатическим МРЛ, по данным разных исследований [13–17]. Однако применение пембролизумаба и ипилимумаба в 1-й линии терапии распространенного МРЛ не улучшило результа-

Рис. 1. Распределение больных РЛ по стадиям в Республике Башкортостан за 2019 г. (%).
Fig. 1. Lung cancer stages diagram in the Republic of Bashkortostan in 2019 (%).

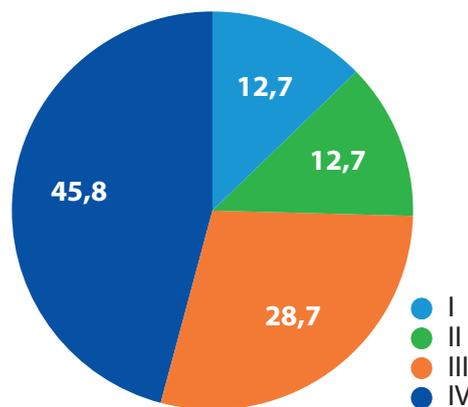
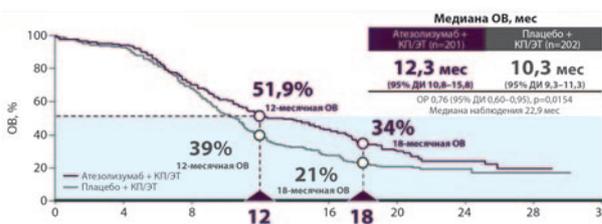
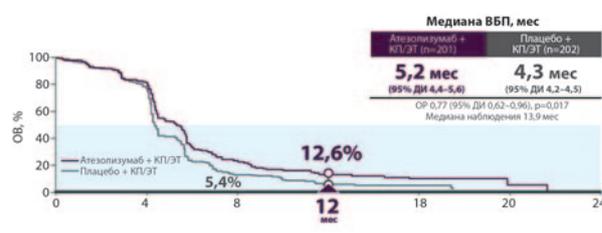


Рис. 2. Медиана ОВ. Одногодичная выживаемость 51,9% в группе «иммунотерапия + ХТ» [21].
Fig. 2. Median overall survival. One-year survival rate of 51.9% in the immunotherapy + chemotherapy group [21].



Примечание. КП – карбоплатин, ЭТ – этопозид, ОР – относительный риск.

Рис. 3. Одногодичная ВБП 12,6% [19].
Fig. 3. One-year progression-free survival rate of 12.6% [19].



тов [17, 18]. В исследование IMpower133 были включены 403 пациента с распространенным МРЛ, ранее не получавших терапии. Стратификация проводилась по полу, статусу по ECOG и наличию либо отсутствию метастатического поражения головного мозга. Рандомизация проводилась 1:1 в две группы. Одна группа получала лечение по схеме «этопозид + карбоплатин + атезолизумаб», другая – «этопозид + карбоплатин + плацебо». Атезолизумаб вводился в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед в течение 4 циклов вместе с химиотерапией (ХТ), а затем в качестве поддерживающей терапии 1 раз в 21 день до прогрессии заболевания или утраты клинической пользы. Первичные конечные точки – общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичными конечными точками являлись частота объективного ответа, длительность ответа и безопасность. При первом промежуточном анализе было получено достоверное увеличение как ВБП, так и ОВ. После медианы наблюдения в 13,9 мес медиана ОВ в группе атезолизумаба составила 12,3 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10,8–15,8), а в группе плацебо – 10,3 мес (95% ДИ 9,3–11,3; p=0,0069) [19, 20]. Данные представлены на рис. 2.

В группе «атезолизумаб + ХТ» отмечен достоверный прирост одногодичной ВБП, которая в 2 раза превысила таковую

в группе плацебо – 12,6% против 5,4% (рис. 3). Частота объективных ответов в группах атезолизумаба и плацебо в целом была сопоставима: 60,2 и 64,4% соответственно. Но, в свою очередь, доля продолжающихся ответов была значительно выше в группе атезолизумаба – 9,1% против 2,3% в группе плацебо при медиане длительности наблюдения 22,9 мес [19, 20].

По данным исследования IMpower133, наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3–4-й степени были нейтропения (23%), анемия (14%) и тромбоцитопения (10%). Спектр НЯ не отличался от других исследований. Иммуноопосредованные НЯ развились у 41,4% больных в группе атезолизумаба и у 24,5% больных в группе плацебо. Из иммуноопосредованных НЯ следует отметить сыпь (20,2%), гипотиреозидизм (12,6%) и гепатит (7,6%) [19, 20].

Ниже мы приводим описание клинического наблюдения лечения пациента с распространенным МРЛ комбинацией атезолизумаба и ХТ.

Клинический случай

Пациент Н. 1954 года рождения обратился в клинику в октябре 2019 г. с жалобами на кашель, одышку при физической нагрузке и слабость. Из анамнеза выяснено, что стаж курения составляет более 45 лет. В сутки курит до 30 сигарет.

При обращении – функциональный статус по ECOG 2 балла. Из значимых симптомов отмечена отечность верхней половины туловища, шеи как проявление синдрома сдавления верхней полой вены. В клинических анализах на момент обращения лейкоцитоз до $12,4 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня тромбоцитов до $413 \times 10^9/\text{л}$, в коагулограмме – гиперкоагуляционный синдром. Других клинически значимых отклонений не отмечено.

Из сопутствующих заболеваний отмечены хроническая obstructивная болезнь легких, гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск IV.

Проведено клиническое обследование пациента.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 28.10.2019: объемное образование верхнего этажа среднего средостения, очаговые образования в верхней доле правого легкого, вероятно метастатическое поражение. Внутригрудная лимфаденопатия.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга от 05.11.2019: очаги глиоза в веществе головного мозга на фоне церебральной атрофии. Очагов накопления контраста не выявлено. Двусторонний отек слизистой верхнечелюстных пазух, полип правой верхнечелюстной пазухи. Магнитно-резонансные признаки левостороннего мастоидита.

Диагноз был верифицирован гистологически и иммуногистохимически – мелкоклеточный рак. Забор материала на морфологическое исследование проведен при фибробронхоскопии.

Проведены позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ для оценки распространенности заболевания (рис. 4). По данным ПЭТ/КТ в верхнем и среднем средостении – метаболически активный конгломерат без четких контуров до $87 \times 76 \times 112$ мм; сливается с активными внутригрудными лимфоузлами (максимальный стандартизированный уровень захвата фармпрепарата – SUVmax 7,9).

С учетом морфологии, данных КТ, магнитно-резонансной томографии и ПЭТ/КТ установлен диагноз: С34.1. Центральный рак правого легкого стадии IV, группы II. T4N3M1. Метастазы в легкое, внутригрудные лимфоузлы.

Варианты лечения данного пациента с распространенным МРЛ до недавнего времени включали только ХТ. В исследовании IMpower133 показана эффективность добавления атезолизумаба к стандартному режиму этопозид + карбоплатин (EP). Необходимо учитывать тот факт, что в исследовании IMpower133 включались пациенты с функциональным статусом по ECOG 0–1 баллов. В нашем случае статус по ECOG у пациента составлял 2 балла, и это обусловлено в первую очередь наличием распространенного МРЛ и синдрома сдавления верхней полой вены. Решение о проведении иммунотерапии в комбинации с режимом EP принято на основании данных исследования IMpower133. Комбинация атезолизумаба и ХТ продемонстрировала увеличение ОВ впервые за последние 20 лет.

Согласно клиническим рекомендациям пациенту была начата терапия в режиме: атезолизумаб 1200 мг в 1-й день цикла,

Рис. 4. ПЭТ/КТ до начала терапии (03.11.2019): а – в прямой, б – в боковой проекции.
Fig. 4. PET/CT before the start of therapy (03.11.2019): a – in the frontal projection, b – in the lateral projection.

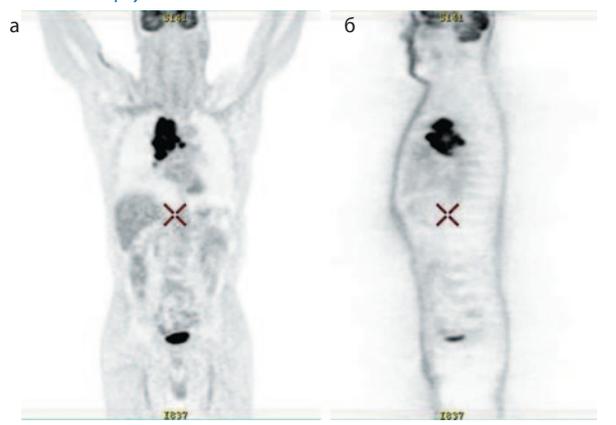


Рис. 5. ПЭТ/КТ после 4 курсов терапии (15.02.2020). Частичный ответ.
Fig. 5. PET/CT after 4 courses of therapy (15.02.2020). Partial answer.



карбоплатин AUC5 в 1-й день цикла и этопозид по 100 мг/м² в 1–3-й дни цикла.

В период с ноября 2019 по февраль 2020 г. проведено 4 курса терапии атезолизумабом в комбинации с режимом EP. На фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии состояние пациента значительно улучшилось. Функциональный статус по ECOG – 1 балл. Сохранялась умеренно выраженная слабость. Одышка, кашель, явления синдрома сдавления верхней полой вены разрешились. Отмечены следующие НЯ: алопеция, тошнота, эпизоды лейкопении 3-й степени, нейтропении до 3-й степени, которые купировались назначением препаратов из группы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора; явления периферической нейропатии 1-й ст. не требовали дополнительной терапии. Иммуноопосредованных НЯ не выявлено. НЯ на фоне проводимой терапии представлены в табл. 1.

В исследовании IMpower133 показано, что профиль безопасности комбинации атезолизумаба с режимом EP соответствовал известным рискам каждого из препаратов по отдельности. Большинство пациентов в группе атезолизумаб + EP (80%) и группа плацебо + EP (90%) смогли завершить запланированные 4 цикла индукционной терапии. Иммуноопосредованные НЯ отмечены у 40% пациентов в группе атезолизумаба с ХТ и у 24% пациентов в группе плацебо с ХТ [19].

На контрольном ПЭТ/КТ после 4 курсов терапии зарегистрирован частичный ответ (рис. 5). Ранее описываемый конгломерат в средостении не определяется. Отмечено наличие множественных паратрахеальных паравазальных, бифуркационных бронхопульмональных лимфоузлов до 19×23 мм с метаболической активностью SUVmax 5,3.

С марта 2020 г. и по настоящее время проводится терапия атезолизумабом в монорежиме в дозе 1200 мг с интервалом в 21 день. НЯ, связанные с ХТ, разрешились. Иммуноопосредо-

Таблица 1. Нежелательные явления
Table 1. Adverse events

НЯ	Степень
Лейкопения	3-я
Нейтропения	3-я
Слабость	2-я
Алопеция	–
Тошнота	2-я

Таблица 2. Динамика таргетных очагов
Table 2. Targeted foci dynamics

Локализация/дата	03.11.2019	15.02.2020	12.08.2020	19.11.2020
Средостение	87×112 мм	19×23 мм	14×16 мм	12×15 мм
Медиастинальный лимфоузел	24×31 мм	0 мм	0 мм	0 мм
Сумма/% изменения	143 мм	23 мм (-84%)	16 мм (-89%)	15 мм (-90%)

ванных реакций не отмечается. Переносимость удовлетворительная. По данным контрольных обследований ПЭТ/КТ сохраняется частичный ответ. Динамика изменения таргетных очагов представлена в табл. 2.

Суммарно пациенту проведено 14 инфузий атезолизумаба по 1200 мг в поддерживающем режиме (по состоянию на январь 2021 г.).

Терапию планируется продолжить до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Качество жизни у пациента сохранено, ведет активный образ жизни.

Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует эффективность и удовлетворительный профиль безопасности комбинации атезолизумаба и ХТ в режиме EP. У пациента с распространенным МРЛ в течение 14 мес сохраняется частичный ответ на терапию при достаточно высоком уровне качества жизни. Переносимость удовлетворительная, иммуноопосредованных НЯ не отмечено.

Таким образом, добавление атезолизумаба к карбоплатину и этопозиду в 1-й линии терапии распространенного МРЛ привело к улучшению таких показателей, как ОВ и ВБП при сохраненном качестве жизни. Добавление атезолизумаба к карбоплатину и этопозиду не привело к появлению новых НЯ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shahzadova. Moscow: MNI OI im. PA Herzena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Young MR. Th17 Cells in Protection from Tumor or Promotion of Tumor Progression. *J Clin Cell Immunol* 2016; 7 (3): 431.
3. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 1104. DOI: 10.1038/ng.2396
4. Sultanbaev A, Nasretidinov A, Sultanbaeva N, et al. 12P EGFR gene mutations landscape at lung cancer in a multinational region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 5): S1220–1221. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2171
5. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now? *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(1): 26-38. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13.
6. NCCN clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer, version 2.2018. Available at: <https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=1318>
7. Stahel R, Thatcher N, Früh M, et al. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 1973–80.
8. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7: 69–79.
9. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4787–92.
10. Lopez-Chavez A, Sandler A. Systemic Issues in Small Cell Lung Cancer. *Curr Probl Cancer* 2012 May-Jun; 36(3): 131–55. DOI: 10.1016/j.cuprob.2012.03.004.11
11. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 (10): 4529–36.
12. Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., и др. Уровень опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020; 16 (1): 65–70 [Nasretidinov AF, Sultanbaeva NI, Musin ShI, et al. Uroven' opukhol'-infiltriruiushchikh limfotsitov i PD-status kak vozmozhnye prognosticheskie markery vyzhivaemosti i effektivnosti terapii pri trizhdy negativnom rake molochnoi zhelezy. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2020; 16 (1): 65–70 (in Russian)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70
13. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 883–95.
14. Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the Phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3823–9.
15. Sequist LV, Chiang A, Gilbert J, et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 6): 1425PD.
16. Diaz LA, Marabelle A, Delord J, et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 3071).
17. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1393–9.
18. Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3740–8.
19. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220–9.
20. Кузьминов А.Е., Лактионов К.К., Егорова А.В., и др. Иммунотерапия мелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2019; 10: 22–7 [Kuz'minov AE, Laktionov KK, Egorova AV, et al. Immunoterapiia melkokletochnogo raka legkogo. *Medit'sinskii sovet*. 2019; 10: 22–7 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-10-22-27
21. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (Impower133). *J Clin Oncol* 2021; 39 (6): 619–30.

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Сравнение эффективности первой линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого: сетевой метаанализ данных общей выживаемости

А.А. Богданов^{✉1}, Ф.В. Моисеенко¹, В.В. Егоренков¹, А.А. Богданов¹, Н.М. Волков¹, М.Ю. Федянин^{2,3}

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

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

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Наличие противоречивых результатов, а также отсутствие прямых сравнительных рандомизированных исследований между ингибиторами тирозинкиназы EGFR II и III поколений в 1-й линии лечения пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) определило необходимость сравнения общей выживаемости (ОВ) для таких опций в рамках сетевого метаанализа.

Материалы и методы. В результате систематического поиска в базах данных PubMed, ClinicalTrials.gov, а также в материалах международных конференций Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии были отобраны данные по ОВ (отношение рисков – ОР смерти и 95% доверительный интервал – ДИ к нему) 11 рандомизированных исследований, в которых проводился анализ применения монотерапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) разных поколений в качестве 1-й линии у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ, как для общей популяции, так и для подгрупп, включающих пол, возраст, мутационный статус, статус курения. С помощью пакета netmeta для языка программирования R был проведен сетевой метаанализ полученных данных с использованием частотного подхода.

Результаты. Критериям включения соответствовали 11 исследований, включавших 3251 пациента. Выделены следующие группы сравнения: в 6 исследованиях (ENSURE, EURTAC, IPASS, NEJ002, OPTIMAL CTONG-0802, WJTOG3405) – сравнение ИТК I поколения и стандартной химиотерапии (ХТ) на основе препаратов платины; в 2 исследованиях (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) – сравнение ИТК II поколения и ХТ; в 2 исследованиях (ARCHER 1050, LUX-Lung 7) – сравнение ИТК II поколения и ИТК I поколения; в 1 исследовании (FLAURA) – сравнение ИТК III поколения и ИТК I поколения. В сравнении с ХТ ОВ увеличивалась одинаково при применении ИТК III поколения (ОР 0,84; 95% ДИ 0,64–1,08) или II поколения (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–1,00). При этом анализ подгрупп не выявил существенных различий в ОВ за исключением подгруппы пациентов с делецией в экзоне 19 гена *EGFR*, где применение ИТК II поколения было более эффективным (ОР 0,71; 95% ДИ 0,37–0,97).

Выводы. Проведенный сетевой метаанализ данных ОВ клинических исследований применения ИТК разных поколений в качестве 1-й линии терапии у пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ показал, что применение ИТК III и II поколения имеет одинаковую эффективность, при этом ИТК II поколения достоверно увеличивают ОВ в группе пациентов, несущих мутацию в экзоне 19 гена *EGFR*.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, общая выживаемость

Для цитирования: Богданов А.А., Моисеенко Ф.В., Егоренков В.В., Богданов А.А., Волков Н.М., Федянин М.Ю. Сравнение эффективности первой линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого: сетевой метаанализ данных общей выживаемости. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 116–120. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200731

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Богданов Алексей Александрович – канд. физ.-мат. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: aleks_aa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7887-4635

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Егоренков Виталий Викторович – канд. мед. наук, зам. дир. по медицинской части (по хирургической помощи) ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

Богданов Андрей Александрович – мл. науч. сотр. науч. отд. ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: vip.nasa@bk.ru

Волков Никита Михайлович – канд. мед. наук, нач. отд-ний химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: volkovnm@gmail.com

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и гематологии ФНМО ФГАУ ВО РУДН. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

[✉]Alexey A. Bogdanov – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: aleks_aa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7887-4635

Fedor V. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Vitalii V. Egorenkov – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

Andrey A. Bogdanov – Research Assistant, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: vip.nasa@bk.ru

Nikita M. Volkov – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: volkovnm@gmail.com

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, People's Friendship University of Russia. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Comparison of the efficacy of first-line therapy with different generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced EGFR-associated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of overall survival data

Aleksey A. Bogdanov^{✉1}, Fedor V. Moiseenko¹, Vitalii V. Egorenkov¹, Andrey A. Bogdanov¹, Nikita M. Volkov¹, Mikhail Yu. Fedyanin^{2,3}

¹Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia;

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

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The lack of trials directly comparing 2nd and 3rd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) do not allows to determine the optimal treatment approach. The main objective of this study was to compare the survival advantage achieved with these options.

Materials and methods. As a result of a systematic search in the PubMed, ClinicalTrials.gov databases, as well as in the materials of international conferences American Society of Clinical Oncology and European Society for Medical Oncology data on the overall survival showed in 11 open randomized trials comparing different generation TKI monotherapy in TKI naïve EGFR mutated non-small-cell lung carcinoma (NSCLC), both in the general population and in subgroups including sex, age, mutational status, smoking status. Using the package netmeta for the programming language R, a network meta-analysis of the obtained data was carried out using a frequency framework.

Results. The 11 selected studies, including 3251 participants, had the following comparison groups: 6 studies (ENSURE, EURTAC, IPASS, NEJ002, OPTIMAL CTONG-0802, WJTOG3405) compared 1st generation TKIs and standard platinum-based drugs (CT); 2 studies (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) compared 2nd generation TKIs and CT; 2 studies (ARCHER 1050, LUX-Lung 7) compared 2nd generation TKIs and 1st generation TKIs; one study (FLAURA) compared 3rd generation TKI and the 1st generation TKIs. It was shown that for overall survival in comparison with CT, 3rd generation TKIs [hazard ratio – HR 0.84 (0.64; 1.08) and 2nd generation (HR 0.86 (0.74; 1.00)] have the same effectiveness. Subgroup analysis did not reveal significant differences in OS except for the subgroup of patients with a deletion in exon 19 of the EGFR gene, where the use of 2nd generation TKIs in comparison with CT had a statistically significant difference – HR 0.71 (0.37; 0.97).

Conclusions. The network meta-analysis of the overall survival data of clinical trials of the use of different generations TKIs as the first line treatment in patients with EGFR-associated NSCLC showed that the use of TKIs of the 3rd and 2nd generation has the same efficacy, and the TKIs of the 2nd generation increase the total survival in a group of patients carrying a mutation in exon 19 of the EGFR gene.

Keywords: non-small-cell lung carcinoma, EGFR, tyrosine kinase inhibitors, overall survival

For citation: Bogdanov AA, Moiseenko FV, Egorenkov VV, Bogdanov AA, Volkov NM, Fedyanin MYu. Comparison of the efficacy of first-line therapy with different generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced EGFR-associated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of overall survival data. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 116–120. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200731

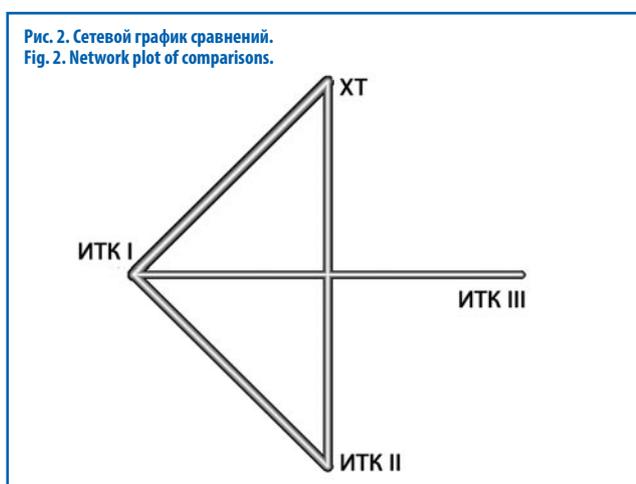
Введение

Рак легкого является одним из самых неблагоприятных и распространенных видов солидных опухолей [1]. Частота мутаций EGFR составляет от 10 до 50% аденокарцином легкого [2]. По данным исследования IGNITE, в Российской Федерации данный показатель составляет 18% [3]. Наиболее частыми активирующими мутациями являются делеция в экзоне 19 и точечная мутация в экзоне 21. Вместе эти мутации составляют 85–90% от всех молекулярных нарушений EGFR. Остальные 10% включают редкие мутации, такие как G719X, L861Q, S768I, de novo T790M и вставку в экзон 20 [4]. Ранее было продемонстрировано, что наличие активирующих мутаций определяет высокую эффективность противоопухолевого воздействия, достигаемого блокированием низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы EGFR (ИТК) [5]. На настоящий момент для применения в РФ одобрены препараты 3 поколений ИТК: gefitinib, erlotinib (I поколение), afatinib (II поколение), osimertinib (III поколение). Помимо этого, за рубежом одобрен также ИТК II поколения дакомитиниб.

Если еще десятилетие назад химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины была традиционной, но не дававшей удовлетворительного эффекта [6], появление ИТК привело к существенному изменению подходов в терапии EGFR-ассоциированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Од-

нако приобретенная устойчивость к терапии ИТК, неизбежно развивающаяся в результате вторичных или третичных мутаций EGFR, заставляет задумываться о последовательности их применения, приводящей к максимальной эффективности [7], в первую очередь с точки зрения увеличения продолжительности жизни пациентов. Имеющихся данных клинических исследований, достоверно подтверждающих увеличение продолжительности жизни при применении ИТК по сравнению с другими препаратами для данной категории пациентов, к настоящему времени недостаточно.

Мощным инструментом для получения обоснованного ответа на данный вопрос является выполнение систематического обзора и метаанализа. Например, в одном из исследований [8] в результате метаанализа данных рандомизированных клинических исследований было выявлено, что на фоне отсутствия статистически значимого преимущества в частоте объективного ответа при применении более современных ИТК и комбинированных режимов терапии эти опции показывают значимое увеличение времени без прогрессирования относительно монотерапии ИТК I поколения. Однако стандартный метаанализ применим только для сравнения между собой данных разных исследований, полученных для одинаковой пары вмешательств. В то же время наиболее часто новые виды терапии сравниваются с принятыми стандартами, а не между собой. В такой ситуации возможно применение сетевого метаанализа.



за, который позволяет сравнивать сразу несколько вмешательств, даже если они не имеют прямого сравнения [9]. Например, в случае 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ в настоящий момент имеются данные рандомизированных исследований по прямому сравнению эффективности ИТК I поколения и ХТ, ИТК II поколения и ХТ, ИТК II поколения и ИТК I поколения, ИТК III поколения и ИТК I поколения [4]. Однако не проводили исследования, в которых сравнивали ИТК III поколения и II поколения между собой в 1-й линии терапии. Сетевой метаанализ позволяет решить данную проблему, в том числе проясняя возможные противоречивые результаты нескольких исследований, включая несколько общих компараторов, и расчет косвенного эффекта при отсутствии прямых сравнений между видами терапии.

В настоящей работе нами был выполнен сетевой метаанализ данных общей выживаемости (ОВ) пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ, получавших в ходе рандомизированных клинических исследований II и III фазы разные поколения ИТК или ХТ в качестве 1-й линии терапии.

Материалы и методы

Нами осуществлен поиск в базах данных PubMed и ClinicalTrials.gov, чтобы найти соответствующие публикации, вышедшие в печать до декабря 2020 г., используя комбинацию основных поисковых терминов «NSCLC» и «EGFR» в пределах ограничения «randomized controlled trial». Затем, чтобы включить полные и обновленные результаты текущих рандомизированных контролируемых исследований рака легких, был проведен поиск в данных наиболее важных международных конференций Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онко-

Рис. 3. Форест-график результатов сравнения эффективности применяемых в 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ, полученный при выполнении сетевого метаанализа.

Fig. 3. Forest plot obtained in network meta-analysis comparing the efficiency of tyrosine kinase inhibitors (TKI) used in first line therapy of patients with advanced EGFR-associated non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) versus chemotherapy (CT) in terms of overall survival (OS).

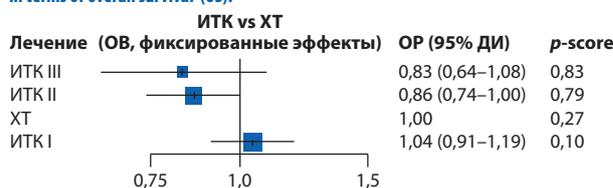
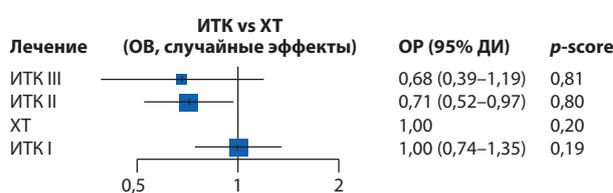


Рис. 4. Форест-график результатов сравнения эффективности применяемых в 1-й линии терапии пациентов, имеющих мутацию в экзоне 19 EGFR, ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ, полученный при выполнении сетевого метаанализа.

Fig. 4. Forest plot obtained in network meta-analysis comparing the efficiency of TKI used in first line therapy of patients harboring exon 19 EGFR mutation versus CT in terms of OS.



логии (ESMO) за последние 5 лет. Списки литературы соответствующих публикаций были проверены на наличие дополнительных статей. Названия и абстракты статей просмотрены двумя независимыми исследователями для выявления исследований, которые потенциально могли бы соответствовать критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Тип исследования – рандомизированное контролируемое исследование II или III фазы 1-й линии терапии пациентов с метастатическим НМРЛ, имеющих мутацию в гене *EGFR*.

2. По крайней мере одним из вмешательств в исследовании была монотерапия ингибитором EGFR-тирозинкиназы любого поколения, который сравнивали с применением ХТ или монотерапией ингибитором EGFR-тирозинкиназы отличающегося поколения.

3. Представлены сравнительные данные по ОВ в виде отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Критерий исключения: не включались исследования, которые не соответствовали критериям включения.

Схема отбора исследований для включения в сетевой метаанализ представлена на рис. 1.

Мы синтезировали все доказательства для сравнения разных типов терапии лечения с точки зрения эффективности, представленных в виде ОР и 95% ДИ для ОВ. Используя пакет netmeta (язык программирования R, RStudio, версия 1.3.1093) [10, 11], мы создали сетевые графики, чтобы проиллюстрировать геометрию и уточнить, какие виды лечения прямо или косвенно сравнивались во включенных исследованиях. Далее мы провели частотный анализ с фиксированными эффектами, попарный метаанализ прямых сравнений на основе двух или более испытаний. Мы оценили неоднородность исследований с помощью Q-теста и статистики I^2 . Статистическая значимость была установлена на уровне $p=0,05$. Неоднородность считалась низкой для расчетных значений $I^2 < 10\%$. После этого был проведен сетевой метаанализ с использованием частотного подхода модели фиксированных эффектов для низкой неоднородности и случайных эффектов для высокой неоднородности. Для отображения результатов относительной эффективности всех доступных парных сравнений между видами лечения использовались таблицы лиги. С целью ранжирования предпочтительных режимов терапии для каждого вида лечения вычисляли p -балл от 0 (худшее лечение) до 1 (лучшее лечение). Неоднородность и несогласованность были количественно определены с использованием

Таблица 1. Краткое описание исследований, включенных в сетевой метаанализ
Table 1. Summary of studies included in the network meta-analysis

Исследование	Дизайн исследования	Число участников	ОР (95% ДИ)
ENSURE [13]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (эрлотиниб vs цисплатин/гемцитабин)	217	0,91 (0,63–1,31)
EURTAC [14]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (эрлотиниб vs цисплатин/доцетаксел или цисплатин/гемцитабин)	173	1,04 (0,65–1,68)
IPASS [15]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел)	261	0,78 (0,5–1,2)
NEJ002 [16]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел)	228	0,89 (0,63–1,24)
OPTIMAL CTONG-0802 [17]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (эрлотиниб vs карбоплатин/гемцитабин)	154	1,19 (0,83–1,71)
WJTOG3405 [18]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (гефитиниб vs цисплатин/доцетаксел)	172	1,25 (0,88–1,78)
LUX-Lung 3 [19]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (афатиниб vs цисплатин/пеметрексед)	345	0,88 (0,66–1,17)
LUX-Lung 6 [19]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (афатиниб vs цисплатин/гемцитабин)	364	0,93 (0,72–1,22)
ARCHER 1050 [20]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (дакомитиниб vs гефитиниб)	452	0,75 (0,59–0,95)
LUX-Lung 7 [21]	Рандомизированное открытое исследование IIb фазы (афатиниб vs гефитиниб)	319	0,86 (0,66–1,12)
FLAURA [22]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (осимертиниб vs гефитиниб или эрлотиниб)	556	0,8 (0,64–1,00)

Таблица 2. Таблица лиг результатов сравнения эффективности применяемых в 1-й линии терапии пациентов распространенного EGFR-ассоциированного НМРЛ ИТК с точки зрения ОВ, полученная при выполнении сетевого метаанализа
Table 2. League table obtained in network meta-analysis comparing the efficiency of TKI used in first line therapy of patients with advanced EGFR-associated NSCLC in terms of OS

ОР (95% ДИ), полученное прямым сравнением			
ИТК III поколения	–	–	0,80 (0,64–1,00)
0,96 (0,74–1,26)	ИТК II поколения	0,91 (0,75–1,10)	0,80 (0,67–0,95)
0,83 (0,64–1,08)	0,86 (0,74–1,00)	ХТ	0,99 (0,85–1,16)
0,80 (0,64–1,00)	0,83 (0,72–0,96)	0,96 (0,84–1,10)	ИТК I поколения
ОР (95% ДИ), полученное сетевым метаанализом			

глобального Q-теста, предложенного G. Rücker [12]. Анализ проводился как для всей популяции пациентов, так и в подгруппах, для которых были представлены данные в публикациях (женский пол, мужской пол, возраст <65 лет, возраст ≥65 лет, мутация в экзоне 19, мутация в экзоне 21, некурящие, курящие или бросившие курить).

Результаты

В сетевой метаанализ были включены данные 11 открытых рандомизированных контролируемых исследований II и III фазы применения ИТК в терапии распространенного EGFR-ассоциированного НМРЛ, краткое описание которых представлено в табл. 1.

В исследованиях ENSURE, EURTAC, IPASS, NEJ002, OPTIMAL CTONG-0802, WJTOG3405 было проведено сравнение эффективности применения ИТК I поколения в сравнении со стандартной ХТ на основе препаратов платины. В исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 сравнивали эффективность ИТК II поколения с ХТ. В исследованиях ARCHER 1050 и LUX-Lung 7 сравнивали эффективность ИТК II поколения против ИТК I поколения. В исследовании FLAURA было осуществлено сравнение эффективности ИТК III поколения против ИТК I поколения. Таким образом, исходя из литературных данных о проведенных исследованиях, до настоящего момента не было проведено прямого сравнения между ИТК III поколения и ИТК II поколения. Сетевой график сравнений для исследований, включенных в анализ, представлен на рис. 2.

В результате проведенного сетевого метаанализа данных ОВ были получены следующие результаты. На рис. 3 представлен форест-график, отражающий эффективность применяемых в 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ для целой популяции.

Как видно из графика, применение ИТК III поколения в 1-й линии терапии распространенного EGFR-ассоциированного НМРЛ не дает достоверного преимущества по сравнению с ИТК II поколения с точки зрения ОВ. В то же время ИТК I поколения показывают худший результат, чем применение ХТ. В табл. 2 представлена таблица лиг, позволяющая сравнить ОР для любой пары вмешательств.

Из табл. 2 видно, что с точки зрения ОВ пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ применение ИТК III и II поколения имеет одинаковую эффективность [0,96 (0,74–1,26)].

Проведенный сетевой метаанализ данных ОВ для подгрупп не выявил достоверных различий в эффективности ни для одного поколения ИТК, за исключением анализа подгруппы пациентов, несущих делецию в экзоне 19 гена *EGFR*.

На рис. 4 представлен форест-график, отражающий эффективность применяемых в 1-й линии терапии пациентов, имеющих мутацию в экзоне 19 *EGFR*, ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ для целой популяции.

Из рисунка видно, что применение ИТК II поколения достоверно более эффективно по сравнению с ХТ с точки зрения ОВ для пациентов, имеющих мутацию в экзоне 19 гена *EGFR*, в то время как эффективность применения ИТК III поколения статистически не достоверна.

Обсуждение

В результате выполненного сетевого метаанализа мы впервые получили данные сравнения ОВ при применении ИТК III и II поколений у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ в 1-й линии. Проведенная работа позволяет сделать два основных вывода, которые могут являться значимыми с клинической точки зрения.

Во-первых, выполненный анализ показал, что ИТК III и II поколения не различаются с точки зрения влияния на ОВ при их применении в 1-й линии. Во-вторых, только ИТК

II поколения дают достоверный выигрыш для пациентов, несущих мутацию в экзоне 19 гена *EGFR*. Хотя снижение относительного риска смерти в сравнении с ХТ одинаковое, и полученные отличия в статистической значимости, вероятно, связаны с меньшим числом больных в группе с ИТК III поколения.

Одной из возможных интерпретаций полученных нами данных может являться то, что эффективное применение нескольких линий таргетной терапии, в частности переход со II поколения на III в случае выявления Т790М как механизма потери чувствительности, позволяет достичь сравнимых с достигаемыми на фоне изначального использования III поколения терапии показателей продолжительности жизни пациентов. Вне всяких сомнений, подход последовательного применения всего арсенала таргетных препаратов должен оставаться в арсенале онкологов, несмотря на некоторые различия в профиле токсичности этих препаратов.

Безусловно, проведенные сетевой метаанализ требует дополнения, имеет ряд ограничений в интерпретации, например, с точки зрения кроссовера, который не может быть учтен на основе опубликованных данных. Дальнейшие исследования

требуются для уточнения, в которых будет произведено сравнение выживаемости без прогрессирования, частоты объективного ответа и пр.

Однако настоящая работа является первым шагом на пути применения мощного инструмента, позволяющего закрыть многие вопросы в области сравнения эффективности данных, не имеющих прямого сравнения. Сетевой метаанализ должен войти в рутинную практику клинической онкологии для повышения качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Заключение

Проведенный сетевой метаанализ данных ОВ клинических исследований применения ИТК разных поколений в качестве 1-й линии терапии у пациентов с *EGFR*-ассоциированным НМРЛ позволил выявить следующее: применение ИТК III и II поколения имеет сходную эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70 (1): 7–30.
2. Dai L, Luo C-Y, Hu G-X, et al. Comparative analysis of first-line treatment regimens for advanced *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer patients with stable brain metastases. *Ann Palliative Med* 2020; 9 (4): 2062–71.
3. Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, et al. *EGFR* mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer* 2017; 113: 37–44.
4. Scodes S, Cappuzzo F. Determining the appropriate treatment for different *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer patients. *Exp Rev Respir Med* 2020; 14 (6): 565–76.
5. Yuan M, Huang L-L, Chen J-H, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduction Targeted Ther* 2019; 4 (1): 61.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92–8.
7. Li J, Kwok HF. Current Strategies for Treating NSCLC: From Biological Mechanisms to Clinical Treatment. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (6): 1587.
8. Моисеенко Ф.В., Богданов А.А., Волков Н.М. и др. Мета-анализ исследований эффективности различных поколений ингибиторов тирозинкиназы *EGFR* и их комбинированных режимов при *EGFR*-ассоциированном НМРЛ. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (2): 5–30 [Moiseenko F.V., Bogdanov A.A., Volkov N.M., et al. Meta-analysis of effectiveness of different generations of tyrosine kinase inhibitors *EGFR* and their combined regimens in *EGFR*-associated NSCLC. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2020; 10 (2): 5–30 (In Russian)].
9. Ter Veer E, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The Use of (Network) Meta-Analysis in Clinical Oncology. *Front Oncol* 2019; 9: 822.
10. Neupane B, Richer D, Bonner AJ, et al. Network meta-analysis using R: a review of currently available automated packages. *PLoS One* 2014; 9 (12): e115065.
11. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3 (4): 312–24.
12. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. Meta-analysis with R. Springer, 2015.
13. Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015; 26 (9): 1883–9.
14. Costa C, Molina MA, Drozdowskyj A, et al. The impact of *EGFR* T790M mutations and *BIM* mRNA expression on outcome in patients with *EGFR*-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (7): 2001–10.
15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947–57.
16. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive *EGFR* gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 54–9.
17. Zhou C, Wu YL, Chen G, 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 (9): 1877–83.
18. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (12): 1978–84.
19. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for *EGFR* mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16 (2): 141–51.
20. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and *EGFR*-Activating Mutations. *Drugs* 2020.
21. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, 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.
22. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382 (1): 41–50.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Рак желудка. Клиническая значимость экспрессии ключевых компонентов контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1

О.В. Ковалева^{✉1}, П.П. Подлесная¹, А.Н. Грачев¹, В.Л. Чанг², Н.А. Огнерубов^{2,3}, Н.Е. Кушлинский¹

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

²ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

³ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

Аннотация

Рак желудка – одна из широко распространенных опухолей желудочно-кишечного тракта. По выявляемости в России рак желудка занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, уступая опухолям легкого, молочной железы и толстой кишки. Несмотря на то, что успех применения ингибиторов PD-1/PD-L1 в клинической практике доказан для многих форм онкологических заболеваний, целесообразность применения данных видов препаратов для случаев рака желудка еще не определена. Целью данного обзора является анализ современных исследований, посвященных клинической значимости экспрессии PD-1 и PD-L1 в опухолях желудка и перспектив иммунотерапии опухолей данной локализации. В настоящее время описано большое количество исследований, посвященных изучению уровней экспрессии PD-1, PD-L1 в опухолевых клетках и растворимых форм данных белков sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных раком желудка. Однако клиническая их значимость неоднозначна, и во многих случаях прогностическая роль экспрессии PD-L1 в эффективности иммунотерапии еще однозначно не определена. Дальнейшее накопление знаний в этой области может помочь повысить эффективность существующих методов иммунотерапии и выработать новые прогностические критерии ее эффективности.

Ключевые слова: рак желудка, экспрессия, PD-1, PD-L1, sPD-1, sPD-L1

Для цитирования: Ковалева О.В., Подлесная П.П., Грачев А.Н., Чанг В.Л., Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е. Рак желудка. Клиническая значимость экспрессии ключевых компонентов контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1. Современная онкология. 2021; 23 (1): 122–127. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200749

REVIEW

Stomach cancer. Clinical significance of the expression of key components of PD-1/PD-L1 immune checkpoint

Olga V. Kovaleva^{✉1}, Polina A. Podlesnaya¹, Alexei N. Gratchev¹, Victor L. Chang², Nikolai A. Ognerubov^{2,3}, Nikolai E. Kushlinskii¹

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

²Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

³Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

Stomach cancer is one of the most common tumors of the gastrointestinal tract. In Russia, stomach cancer is ranked fourth in incidence among malignancies and gives ground for lung, breast and colon cancers. Although the success of PD-1/PD-L1 inhibitors application in clinical practice has been proven in cases of many forms of malignancies, the advantages of application of these types of drugs in cases of stomach cancer has not yet been determined. The purpose of this review is to analyze modern studies concerning the clinical significance of PD-1 and PD-L1 expression in stomach tumors and to find the prospects of immunotherapy these tumors. The large number of studies are currently being described, concerning the analysis of the expression of PD-1, PD-L1 levels in tumor cells and soluble forms of these proteins sPD-1 and sPD-L1 in the serum in patients with stomach cancer. However, their clinical significance is unclear, and in many cases the predictive role of PD-L1 expression for the efficacy of immunotherapy is not yet clearly defined. Further accumulation of knowledge in this area can help to improve the efficacy of existing immunotherapy methods and to develop new predictive criteria.

Keywords: stomach cancer, expression, PD-1, PD-L1, sPD-1, sPD-L1

For citation: Kovaleva OV, Podlesnaya PA, Gratchev AN, Chang VL, Ognerubov NA, Kushlinskii NE. Stomach cancer. Clinical significance of the expression of key components of PD-1/PD-L1 immune checkpoint. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 122–127. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200749

Информация об авторах / Information about the authors

✉Ковалева Ольга Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. регуляции клеточных и вирусных онкогенов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ovkovaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6132-9924

Подлесная Полина Алексеевна – лаборант-исследователь лаб. биологии стромальных клеток опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: polina.pod@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2312-5546

Грачев Алексей Николаевич – д-р биол. наук, зав. лаб. биологии стромальных клеток опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: alexei.gratchev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2137-1866

✉Olga V. Kovaleva – Cand. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ovkovaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6132-9924

Polina A. Podlesnaya – union researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: polina.pod@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2312-5546

Alexei N. Gratchev – D. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2137-1866

Введение

Рак желудка является 3-й по значимости причиной смертности от злокачественных опухолей во всем мире [1], причем ежегодное предполагаемая заболеваемость составляет около 951 тыс. случаев, а смертность – 723 тыс. случаев [2]. По выявляемости в России рак желудка занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, уступая опухолям легкого, молочной железы и толстой кишки, и 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности [3]. Хирургический метод остается ведущим в лечении больных раком желудка, при этом современные стандарты терапии этого заболевания включают различные схемы неoadъювантной и адъювантной химиотерапии (ХТ). Это связано с тем, что большинство пациентов с впервые выявленным раком желудка уже на этапе обследования имеют регионарные и отдаленные метастазы. Однако ХТ во многих случаях оказывается малоэффективной, а процент рецидивов и показатели смертности от рака желудка остаются высокими [4].

Этиология рака желудка, как и большинства опухолей, неизвестна, патогенез заболевания практически не изучен. Исследователи считают, что в основе злокачественной трансформации клетки и опухолевого роста с молекулярной точки зрения лежит нестабильность генома, которая провоцируется эндогенными и экзогенными факторами, способными поддерживать хроническую пролиферацию [5]. В настоящее время известен целый ряд генов, нарушение функционирования которых определяет предрасположенность к возникновению злокачественных новообразований, в том числе и рака желудка [6, 7]. Помимо генетических факторов, важная роль в этиологии возникновения опухолей желудка принадлежит различным факторам окружающей среды: курение, употребление продуктов с высоким содержанием соли или N-нитрозосоединений, инфекция вирусом Эпштейна–Барр (EBV) [8] и *Helicobacter pylori* [9]. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака включило *H. pylori* в официальный список канцерогенов, а причастность данного микроорганизма к возникновению рака желудка доказана в многочисленных эпидемиологических исследованиях [10–12].

Рак желудка и контрольная точка иммунитета PD-1/PD-L1

В настоящее время многие исследователи и практические онкологи связывают возможность дальнейшего прогресса в повышении эффективности терапии рака желудка не только с рациональным использованием существующих методов комбинированного и комплексного лечения, но и с разработкой принципиально новых патогенетических подходов, основанных на современных достижениях иммунологии опухолей. Остается неоспоримым тот факт, что у больных раком желудка нарушения противоопухолевого иммунитета лежат в основе клеточной пролиферации, инвазии и метастазирования.

Основными стратегиями иммунотерапии являются: активная иммунотерапия, пассивная иммунотерапия и «иммуномодуляция». Активная иммунотерапия стимулирует противоопухолевый ответ собственной иммунной системы пациента, вызывая также иммунологическую память. Пассивная иммунотерапия использует введение иммунных компонентов, которые непосредственно действуют и способствуют противоопухолевому ответу. Наконец, «иммуномодуляция» включает все те подходы, которые усиливают общую иммунную реакцию, но трудно поддаются классификации [13].

К активной иммунотерапии можно отнести противоопухолевые вакцины (аллогенные, пептидные и дендритные), а также ингибиторы контрольных точек иммунитета (анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1). К пассивной иммунотерапии относятся моноклональные антитела, цитокины и адаптивный перенос клеток. К препаратам с иммуномодулирующими свойствами можно отнести ингибиторы IDO1 и COX2 [13].

Одним из активно развивающихся современных направлений таких исследований считается возможность иммунотерапевтического воздействия на рак желудка, направленного на подавление активности одного из сигнальных путей так называемых «контрольных точек иммунитета» – PD-1/PD-L1, который в физиологических условиях контролирует выраженность и длительность аутоиммунного ответа, предотвращая повреждение собственных тканей [14–16].

Появление ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI), в основном включающих моноклональные антитела (mAb) к PD-1/PD-L1 (белок 1 антипрограммируемой гибели клеток/лиганд 1 запрограммированной гибели клеток) и CTLA-4 (антицитотоксический T-лимфоцит-ассоциированный антиген 4), сформировали терапевтический ландшафт некоторых видов рака. В настоящее время для рака желудка одобрены к применению в клинической практике несколько препаратов, блокирующих взаимодействие PD-1/PD-L1 [17].

Лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) – это лиганд рецептора PD-1 на поверхности CD28+ T-лимфоцитов. Связывание PD-L1 с PD-1 вызывает истощение активированных T-лимфоцитов [18], их апоптоз [19] или анергию [20, 21]. Использование препаратов, направленных на ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1, в клинической практике для лечения рака желудка показало хорошие результаты [22]. Однако в настоящее время актуальным вопросом остается подбор прогностических факторов, а также маркеров, позволяющих отобрать пациентов, которые будут лучше всего отвечать на данный тип лечения.

Предиктивная значимость PD-1/PD-L1 при раке желудка

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению экспрессии PD-1/PD-L1 при раке желудка, ее влияние на прогноз заболевания остается предметом споров. Так, C. Böger и соавт. исследовали экспрессию PD-1 и PD-L1 в корте пациентов европеоидной расы, состоящей из 465 случаев рака желудка и 15 пациентов с метастазами в печени. Исследование проводили при помощи иммуногистохимического метода с использованием кроличьих моноклональных антител против PD-L1 (клон EIL3N, Cell Signaling) и мышинных моноклональных антител против PD-1 (клон MRQ-22, Cell Marque). Пациенты не получали химио- и/или лучевую терапию перед хирургическим вмешательством. Экспрессия PD-L1 обнаружена как в самих опухолевых клетках, так и в клетках ее стромы. Для опухолевых клеток экспрессия составила 60% в метастазах и 30,1% – в клетках первичных опухолей рака желудка. Иммунные клетки стромы экспрессировали PD-L1 в 88,4% первичных опухолей и в 73,3% метастазов. Экспрессия PD-1 обнаружена в лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль, в 53,8% первичных опухолей рака желудка и в 73,3% метастазов в печени. Следует отметить, что экспрессия PD-L1 значительно более распространена у мужчин с папиллярным неклассифицированным HER2/neu+ EBV+ раком проксимального отдела желудка с мутацией PIK3CA и повышенным уровнем микросателлитной нестабильности (MSI). В целом C. Böger и соавт. пришли к выводу, что высокая экспрессия PD-L1/PD-1 достоверно связана с лучшей общей выживаемостью.

Чанг Виктор Луисович – ст. преподаватель каф. анатомии и оперативной хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина». E-mail: ken_baxter@mail.ru

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

Кушлинский Николай Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3898-4127

Victor L. Chang – Senior Lecturer, Derzhavin Tambov State University. E-mail: ken_baxter@mail.ru

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (of Law), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN code: 3576-3592; Author ID: 632250

Nikolai E. Kushlinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3898-4127

мостью (ОВ) пациентов, а PD-L1 оказался независимым прогностическим фактором выживаемости [23].

О PD-L1 как о маркере благоприятного прогноза упоминали и J. Yang и соавт. при исследовании 72 образцов аденокарциномы желудка IV стадии. Высокую экспрессию PD-L1 наблюдали у 58,3% пациентов, которая ассоциировалась с лучшим прогнозом выживаемости без прогрессирования (ВБП). Важно отметить, что J. Yang и соавт. оценивали экспрессию до и после ХТ 1-й линии препаратами на основе платины; уровень PD-L1 определялся как отношение экспрессии до ХТ к экспрессии после ХТ [24].

О положительной прогностической роли экспрессии PD-L1 иммунными клетками стромы аденокарциномы желудка сообщали J. Cho и соавт., которые провели исследование у 78 пациентов с различными стадиями заболевания. Анализ проводили при помощи иммуногистохимии; опухоль считалась положительной на PD-L1, если имелись гистологические доказательства цитоплазматического и/или мембранного окрашивания. Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками обнаружена в 9% образцов, и в 60,3% образцов экспрессия PD-L1 обнаружена в иммунных клетках опухолевого микроокружения. Авторы сделали вывод о том, что высокий уровень экспрессии PD-L1 в строме опухоли связан с лучшим прогнозом ОВ [25].

Напротив, H. Chang и соавт. на когорте из 464 случаев рака желудка показали, что высокая экспрессия PD-L1 совместно с высоким уровнем CD8+ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом. Более того, показано, что экспрессия PD-L1 и PD-1 значительно коррелировала с такими неблагоприятными прогностическими факторами, как более высокая стадия, диффузный тип опухоли по гистологической классификации и лимфатическая инвазия. Исследование проводили при помощи иммуногистохимии с антителами против PD-L1 (полноклональное, Abcam), PD-1 (клон NAT105, Abcam) и против CD8 (клон 4B11, Leica Microsystems) [26]. Аналогичные результаты для пациентов со II/III стадией аденокарциномы желудка получены T. Tamura и соавт. в 2015 г. В своей работе авторы исследовали экспрессию PD-L1 и PD-1 в первичных опухолях у 431 пациента с помощью иммуногистохимии. Высокая экспрессия PD-L1 наблюдалась в 29,6% случаев и значимо связана с худшим прогнозом ОВ для рака II/III стадии [27].

L. Zhang и соавт. также выявили значимую корреляцию между высокой экспрессией PD-L1 и худшим прогнозом ОВ для пациентов с аденокарциномой желудка II/III стадии. В исследуемой когорте из 132 случаев рака желудка экспрессию PD-L1 наблюдали в 50,8%. PD-L1-положительные образцы определены как образцы, в которых отмечено окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток. Для интенсивности окрашивания PD-L1 использованы 4 градации: отсутствие окрашивания (0), слабое окрашивание (1+), умеренное окрашивание (2+) и интенсивное окрашивание (3+). Опухоли без окрашивания и слабого окрашивания классифицированы как отрицательные, тогда как опухоли с умеренным или интенсивным окрашиванием классифицированы как положительные; анализ проводили два независимых патолога [28].

E. Thompson и соавт. продемонстрировали значимую корреляцию повышенной экспрессии PD-L1 с худшим прогнозом по ОВ и ВБП. В когорте из 34 пациентов с локализованной аденокарциномой желудка положительную окраску наблюдали в опухолевых клетках в 12% образцов и в клетках стромы в 44% случаев. Анализ проводили при помощи иммуногистохимии, и образцы, где экспрессия PD-L1 наблюдалась в $\geq 5\%$ опухолевых клеток, считались положительными. Экспрессию PD-L1 в стромальных иммунных клетках оценивали отдельно, и любой образец, в котором экспрессия отмечена в $\geq 1\%$ клеток, считался положительным [29].

A. Kawazoe и соавт. не выявили прогностической значимости PD-L1, исследуя когорту из 487 случаев рака желудка иммуногистохимическим методом. Однако авторы показали, что высокая экспрессия PD-L1 связана с высокой плотностью CD3+, CD8+, FOXP3+ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, дефицитом системы репарации MMR и инфицированностью вирусом Эпштейна–Барр [30].

Прогностическое значение лиганда программируемой смерти 1 (PD-L1) при раке желудка все-таки остается спорным. Чтобы прояснить ситуацию, M. Zhang и соавт. провели метаанализ 10 исследований, выявленных в базах данных PubMed, EMBASE и др. В этот метаанализ включен в общей сложности 1901 пациент в 10 исследованиях, и оказалось, что экспрессия PD-L1 связана с более коротким общим показателем ОВ (отношение рисков – ОР 1,64; $p=0,01$). Объединенные отношения шансов (ОШ) показали, что экспрессия PD-L1 связана с размером опухоли (ОШ 1,87; $p=0,002$) и регионарным метастазированием (ОШ 2,17; $p=0,04$). Однако PD-L1 не коррелировал с полом, возрастом, локализацией рака и его дифференцировкой, глубиной инвазии и стадией опухолевого процесса. Этот метаанализ показал, что экспрессия PD-L1 является ценным предиктором прогноза больных раком желудка. Экспрессия PD-L1 может быть использована для идентификации подгруппы пациентов, которым потенциально может помочь таргетная терапия против PD-1 или PD-L1 [31].

Несмотря на то, что экспрессия лиганда 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-L1) наблюдается во многих злокачественных опухолях и связана с плохим прогнозом, взаимосвязь между уровнями экспрессии PD-L1 и прогнозом при раке желудка продолжает оставаться спорной. В связи с этим L. Gu и соавт. на основании 15 подходящих исследований пытались использовать метаанализ для изучения взаимосвязи между экспрессией PD-L1 в опухоли и прогнозом у больных раком желудка. Исследователи провели поиск статей, опубликованных с июня 2003 по февраль 2017 г. в различных базах данных (PubMed, EBSCO, Web of Science и др.). В качестве исходной информации извлечены следующие данные: авторы, год публикации, страна, в которой проводилось исследование, дизайн исследования, размер выборки, время наблюдения, исходные характеристики исследуемой популяции, патологические данные, ОВ. Для метаанализа отобрана когорта из 3291 пациента на основании определенных критериев включения и исключения. Анализ показал, что уровни экспрессии PD-L1 связаны с ОВ у больных раком желудка (ОР 1,46; $p=0,01$). В дополнение к сказанному анализ подгрупп показал, что клетки опухолей больных раком желудка с более глубокой инфильтрацией опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах и венозной инвазией, положительной инфекцией вируса Эпштейна–Барр (EBV+) и MSI с большей вероятностью экспрессируют PD-L1. Результаты этого метаанализа предполагают, что больные раком желудка, в частности, EBV+ и MSI, могут быть главными кандидатами на терапию, направленную на PD-1 [32].

E. Thompson и соавт. в иммуногистохимическом исследовании изучали экспрессию PD-L1, инфильтрацию опухоли CD8+ Т-клетками и их взаимосвязь с выживаемостью пациентов на примере 34 образцов аденокарциномы желудка. Авторы показали, что высокая плотность стромальных CD8+ Т-лимфоцитов и высокая экспрессия PD-L1 в опухоли связаны с худшей ОВ и ВБП. Более того, этот результат предполагает, что важна не только плотность инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL), но и баланс между провоспалительной и иммуносупрессивной составляющей опухолевой стромы [33]. M. Pereira и соавт. в своем исследовании на 287 случаях рака желудка не выявили прогностической значимости экспрессии PD-L1 [34].

L. Wang и соавт. в исследовании 550 случаев рака желудка всех стадий у больных монголоидной расы заключили, что для пациентов с HER2- раком, характеризующимся наличием MSI, экспрессия PD-L1 не связана с прогнозом заболевания. Уровень экспрессии PD-L1 оценивали иммуногистохимически, и образцы с окрашиванием более 1% опухолевых клеток считали положительными, PD-L1-положительными оказались 37,3% образцов [35]. Аналогичные данные получили J. Koh и соавт. (2017 г.) для пациентов с II/III стадией рака желудка: PD-L1-положительны 25% образцов, однако прогностической значимости не обнаружено. Авторы указали на то, что экспрессия PD-L1 может стать прогностически значимой при мультиплексном анализе в сочетании с другими компонентами стромы опухоли. Пороговое значение, при котором окраску считали положительной, – 5% окрашенных опухолевых клеток [36].

Молекулярная классификация рака желудка выделяет 4 генетических подтипа данных опухолей: хромосомно нестабильный (50% всех случаев), геномно стабильный (20%) с мутациями в молекулах подвижности и адгезии, опухоли с MSI (22%) и EBV+ неоплазии (8%) [37]. Наиболее распространенная подгруппа с хромосомной нестабильностью характеризуется мутацией TP53 и нарушением RAS-сигнального пути. Результаты многих работ указывают на то, что экспрессия PD-L1 в случаях рака желудка ассоциирована с вирусом Эпштейна-Барр и MSI. Так, S. Derks и соавт. проанализировали 13 образцов EBV+ и 11 образцов EBV- аденокарцином желудка при помощи иммуногистохимии. В результате исследования авторы выявили, что экспрессия PD-L1 отмечена в EBV+, но не в EBV- аденокарциномах желудка, как в опухолевых клетках (50% случаев), так и в иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль (94%). Среди EBV- образцов экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках наблюдали только в случаях с MSI [38]. С. Ма и соавт. провели иммуногистохимический анализ 44 образцов рака желудка: 7 EBV+, 16 MSI и 21 EBV- со стабильным уровнем MSI (EBV-/MSS). Положительным результатом окрашивания считали окрашивание опухолевых клеток либо опухолевых иммунных инфильтратов. Результаты показали, что уровень экспрессии PD-L1 значительно выше в случаях EBV+ или MSI в сравнении с EBV-/MSS: 100, 87 и 52% соответственно. Также отмечен более высокий уровень CD8+ Т-клеток на инвазивном крае опухоли в случаях PD-L1+/EBV+ и PD-L1+/MSI в сравнении с PD-L1+/EBV-/MSS ($p < 0,001$). Интересно, что уровень экспрессии PD-L1 не связан с глубиной инвазии или регионарными метастазами ($p = 0,534$ и $0,288$ соответственно), а многофакторный анализ показал, что MSI, в отличие от PD-L1, – независимый фактор безрецидивной выживаемости ($p = 0,043$ и $0,548$ соответственно) [39]. Упомянутый ранее метаанализ L. Gu и соавт. в отношении подгрупп показал, что больные раком желудка с более глубокой инфильтрацией опухоли, метастазами в лимфоузлах, венозной инвазией, EBV+, MSI с большей вероятностью экспрессируют PD-L1. Более того, результаты метаанализа позволяют предположить, что пациенты с EBV+ и MSI подтипами рака желудка могут быть главными кандидатами на иммунотерапию, направленную на PD-L1/PD-1 [32].

Микроокружение опухолей, состоящее из привлеченных иммунных клеток хозяина, в особенности инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), в настоящее время становится прогностическим фактором для многих солидных опухолей [40]. В нескольких работах оценивали корреляцию между внутриопухолевыми иммунными клетками и прогнозом рака желудка. Так, H. Lee и соавт. провели масштабное иммуногистохимическое исследование 220 случаев карцином желудка и заключили, что высокая плотность TIL CD3+, CD8+ и Т-клеток памяти связана с лучшим прогнозом выживаемости, более того, эти факторы оказались независимыми предикторами метастазов в лимфоузлах [41]. K. Wakatsuki и соавт. оценили инфильтрацию Т-клеток памяти (CD45RO+) в ткани рака желудка при помощи иммуногистохимии и многофакторного анализа и пришли к выводу, что количество CD45RO+ клеток – независимый прогностический фактор при распространенном раке желудка. Пациенты с большим количеством CD45RO+ клеток имели лучший прогноз по показателям общей и безрецидивной выживаемости после операции, более того, отмечено, что количество CD45RO+ клеток положительно коррелировало с локальной экспрессией провоспалительного цитокина интерферона γ [42].

Таким образом, современные данные, касающиеся экспрессии PD-1 и PD-L1 при раке желудка в контексте клинической и прогностической значимости, неоднозначны, и во многих случаях прогностическая роль экспрессии PD-L1 в эффективности иммунотерапии плохо определена. Это может быть обусловлено многими факторами, например, национальными особенностями изучаемой популяции, различными стадиями заболевания и предшествующим лечением. Также необходимо подчеркнуть проблемы использования во всех исследованиях различных клонов антител и отсутствие стандартизованного метода оценки окраски и порогового значения для верификации положительных образцов, которые колеблются в широких пределах от 1–50%.

Использование ингибиторов PD-1/PD-L1 в клинической практике

Несмотря на то, что успех применения ингибиторов PD-1/PD-L1 в клинической практике доказан для многих форм онкологических заболеваний, целесообразность применения данных видов препаратов для случаев рака желудка еще не определена. Анти-PD-1-терапия для больных раком желудка одобрена в Японии после публикации результатов успешного рандомизированного исследования III фазы Asian ATTRACTION 02, в котором сравнивали ниволумаб (анти-PD-1) с плацебо у пациентов с неизлечимым распространенным раком желудка, получавших предварительное лечение 2 или более линиями ХТ [43]. ОВ в группе ниволумаба составила 5,3 мес против 4,1 мес в контрольной группе (ОР 0,63; $p = 0,0001$). Клиническое испытание KEYNOTE-059 (когорты 1; II фаза) исследовало применение пембролизумаба (анти-PD-1) в качестве 2-й и более поздней линии терапии для пациентов PD-L1+ (148 случаев) и PD-L1- (109 случаев). Анализ показал 16% частоту объективных ответов (ЧОО) для пациентов PD-L1+ и 6% – для PD-L1-. Медиана ВБП составила 2 мес для обеих групп (95% доверительный интервал), а медиана ОВ – 5,8 и 4,6 мес для PD-L1+ и PD-L1- соответственно [44]. Когорта 2-го клинического испытания состояла из 16 PD-L1+ и 8 PD-L1- пациентов, где исследовали эффективность применения пембролизумаба в сочетании с препаратами капецитабином и цисплатином в качестве терапии 1-й линии, ЧОО составила 69% для PD-L1+ и 38% для PD-L1-. Медианы выживаемости по подгруппам не приведены, однако для всей когорты ВБП составила 6,6 мес, а ОВ – 13,8 мес [45]. KEYNOTE-059 III фаза содержала и 3-ю когорту, без разделения на PD-L1+/-, у которых исследовали пембролизумаб в качестве препарата 1-й линии. ЧОО составила 26%, ВБП и ОВ – 3,3 и 20,7 мес соответственно [46]. Клиническое исследование пембролизумаба против паклитаксела в качестве терапии 2-й и более поздних линий для больных раком желудка продемонстрировало ЧОО в случае применения пембролизумаба 16%, а паклитаксела – 14%. Медиана ОВ составила 9,1 и 8,3 мес для пембролизумаба и паклитаксела соответственно, а ВБП – 1,5 и 4,1 мес [47]. Однако результаты исследований среди пациентов монголоидной расы нельзя экстраполировать на пациентов в западных странах ввиду значимых различий в эпидемиологии, этиологии, прогнозе и эффективности лечения [48]. Клиническое исследование CheckMate032 (I/II фаза) проводили у пациентов западных стран. В рамках исследования оценивали терапию ниволумабом с добавлением ипилимумаба или без него (анти-CTLA-4) в качестве 1-й или более поздней линии терапии у больных с солидными опухолями желудка. Исследование проводили на 3 когортах: пациенты, получавшие 3 мг/кг массы тела ниволумаб (когорты N3); пациенты, получавшие 3 мг/кг ниволумаб + 3 мг/кг ипилимумаб (когорты N3+I3); пациенты, получавшие 3 мг/кг ниволумаб + 1 мг/кг ипилимумаб (когорты N3+I1). Для N3 когорты ЧОО составила 12%, для N3+I3 – 24%, для N3+I1 – 8%. Медианы ВБП составили: 1,4 мес для N3 и N3+I3, 1,6 мес – для N3+I1. При этом медиана ОВ составила 6,2 мес для когорты N3, 6,9 мес – для когорты N3+I3 и 4,8 мес – для когорты N3+I1.

Растворимые формы PD-1/PD-L1 при раке желудка

Известно, что стимулирующие молекулы иммунорегуляции часто экспрессируются в 2 формах: мембраносвязанной и растворимой. Не являются исключением PD-1 и PD-L1. Растворимая форма рецептора PD-1 (sPD-1) образуется путем трансляции альтернативно сплайсированной матричной РНК [49]. О происхождении растворимой формы лиганда PD-L1 (sPD-L1) в настоящее время нет единого мнения. Существуют данные, свидетельствующие об образовании sPD-L1 путем протеолитического расщепления мембраносвязанной формы белка, однако остается открытым вопрос о том, происходит ли это расщепление случайным образом или контролируется уникальным механизмом [50, 51]. Перспективным направлением исследований служит гипотеза о том, что sPD-1 может блокировать ингибирование Т-клеточного иммунного ответа, вызванное связью PD-1 с PD-L1/PD-L2. Дело в том, что sPD-1 способен связываться с мембранными формами

PD-L1/PD-L2 (mPD-L1/mPD-L2), тем самым конкурируя с образованием ингибирующей связи [51]. Более того, sPD-1 может быть более перспективным методом терапии, чем моноклональные антитела, блокирующие путь PD-1/PD-L1, ввиду того, что sPD-1 может подавлять все 3 комбинации (с PD-L1, PD-L2 и CD80), для его терапевтического эффекта необходим устойчивый, но более низкий уровень содержания в плазме крови [52, 53]. Связывание sPD-L1 с mPD-1 остается спорным, однако очевидно, что растворимые формы sPD-1, sPD-L1 способны активировать свойства соответствующих им мембранных белков [54].

В одном исследовании проведен метаанализ для оценки прогностической значимости sPD-L1 у 1102 онкологических больных с различными опухолями, в том числе и раком желудка [55]. Поиск исследований проводили в базах данных, включая PubMed, Web of Science, ScienceDirect и Wiley Online Library. Комбинированный анализ показал, что более высокий уровень sPD-L1 связан с худшей ОВ (ОР 1,60). Кроме того, статистическая значимость также наблюдалась при анализе подгрупп, стратифицированных по типу опухоли (гематологические новообразования или негематологические новообразования), размеру выборки (более или менее 100), пороговому значению sPD-L1 (более или менее 6,51 нг/мл) и этнической принадлежности. Метаанализ показал, что изменения циркулирующего sPD-L1 могут служить полезным биомаркером для прогноза злокачественной опухоли, а более высокий уровень sPD-L1 также может быть связан с плохим прогнозом у онкологических пациентов.

Е.С. Герштейн и соавт. опубликовали результаты иммуноферментного исследования содержания sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови до начала лечения 100 больных раком желудка в различных стадиях заболевания в возрасте от 25 до 81 года. В группу контроля включили 60 практически здоровых доноров в возрасте от 18 до 68 лет. Результаты анализа не выявили статистически значимых различий в уровне sPD-L1 у больных в сравнении с контрольной группой, однако уровень sPD-1 значимо ниже у больных раком желудка ($p < 0,0001$). Несмотря на это, ROC-анализ показал, что уровень экспрессии sPD-1 в плазме крови нельзя использовать в качестве диагностического маркера рака желудка (чувствительность – 77%, специфичность – 63,3%). Также авторами выявлена статистически значимая положительная корреляция между показателями sPD-1 и sPD-L1 ($R = 0,38$; $p = 0,003$) в группе контроля и обратная значимая корреляция – у больных раком желудка ($R = -0,26$; $p = 0,009$). Авторы обнаружили статистически значимую корреляционную связь уровня sPD-L1 со стадией заболевания: уровень лиганда в плазме крови увеличился вместе со стадией заболевания ($R = 0,50$; $p = 0,000011$). При анализе взаимосвязи уровней маркеров с показателями распространенности рака желудка по системе TNM выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь уровня sPD-L1 в плазме крови с индексами T (глубина инвазии опухоли) и N (количество пораженных лимфоузлов): $R = 0,33$; $p = 0,00093$ и $R = 0,27$; $p = 0,0099$ соответственно. Кроме того, авторы показали, что уровень sPD-L1 статистически значимо увеличен при низкодифференцированной аденокарциноме и перстневидноклеточном раке по сравнению с высокодифференцированной аденокарциномой ($p = 0,02$ и $0,004$ соответственно); при перстневидноклеточном раке он также выше, чем при умеренно дифференцированной аденокарциноме ($p = 0,043$) и недифференцированном раке ($p = 0,049$). Уровень sPD-1 не зависел от стадии и показателей распространенности рака желудка по системе TNM и гистологического строения опухоли. В целом авторы показали, что sPD-L1, но не sPD-1, повышен в плазме крови больных раком желудка с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками заболевания и является потенциально значимым фактором прогноза у этих пациентов, а возможно, и показателем эффективности анти-PD-1/PD-L1-терапии [56].

В исследовании N. Takahashi и соавт. проведен иммуноферментный анализ уровней sPD-L1 в сыворотке крови 75 больных с метастатическим раком желудка, которые получали 1-ю линию ХТ фторпиримидин и платину, а HER2-положительным пациентам добавлен трастузумаб. Авторы выявили диапазон колебания маркера в пределах 0,156–3,214 нг/мл

(средний уровень 0,704 нг/мл), и средний его уровень выше у пациентов с высоким показателем лейкоцитов. Кроме того, многофакторный анализ показал, что значения sPD-L1 выше порогового уровня (медианы маркера) связаны с худшей ОВ по сравнению с низкими уровнями sPD-L1 (ОР 2,218; $p = 0,019$). Независимо от статуса HER2, ОВ больных раком желудка имела тенденцию к снижению у пациентов с высоким уровнем sPD-L1 в сыворотке крови. Не выявлено статистически значимой связи между концентрацией sPD-L1 и показателями выживаемости больных метастатическим раком желудка без прогрессирования при 1-й линии лекарственной терапии [57].

Z. Zheng и соавт. анализировали данные иммуноферментного анализа плазмы крови, полученные от 80 больных раком желудка в сравнении с 40 образцами от здоровых доноров. Обнаружено, что уровень sPD-L1 в целом выше у пациентов по сравнению со здоровыми донорами, экспрессия sPD-L1 достоверно коррелировала с дифференцировкой и метастазированием рака желудка в лимфатические узлы ($p = 0,026$ и $0,041$). Более того, обнаружено, что высокая экспрессия sPD-L1 ассоциировалась с лучшим прогнозом для пациентов с аденокарциномой желудка ($p = 0,028$) [58].

Большой интерес представляют одновременные исследования экспрессии PD-L1 в первичной опухоли и растворимой формы лиганда sPD-L1 в сыворотке крови. Т. Shigemori и соавт. провели сравнительный анализ уровней экспрессии PD-L1 в опухоли и иммуноферментный анализ концентрации растворимой формы маркера в сыворотке крови у 180 больных раком желудка. Авторы обнаружили гиперэкспрессию PD-L1 в тканях рака желудка по сравнению с нормальной слизистой оболочкой. Экспрессия PD-L1 в тканях опухоли статистически значимо выше с поздней стадией Т, наличием лимфососудистой инвазии, метастазов в лимфатических узлах и перитонеальных метастазах. Кроме того, повышенная экспрессия PD-L1 в опухоли статистически значимо связана с плохим прогнозом ОВ и ВБП. Также авторы выявили статистически значимо высокий уровень сывороточного sPD-L1 у больных раком желудка, чем у здоровых добровольцев. Несмотря на то, что sPD-L1 не коррелировал с какими-либо клинико-патологическими факторами, пациенты с высоким уровнем sPD-L1 в сыворотке показали худшие ОВ и ВБП, чем пациенты с низкими показателями маркера. Многофакторный анализ выявил, что повышенные уровни экспрессии PD-L1 в опухоли и sPD-L1 в сыворотке крови больных раком желудка – независимые прогностические факторы плохой ОВ: тканевый PD-L1 (ОР 4,28; $p = 0,0094$); сывороточный sPD-L1 (ОР 11,2; $p = 0,0001$) и плохой безрецидивной выживаемости: тканевой PD-L1 (ОР 6,96; $p = 0,0002$); sPD-L1 (ОР 8,7; $p < 0,0001$). Кроме того, показано, что количество инфильтрированных CD8 и FoxP3 положительных Т-клеток значительно повышено у больных раком желудка с высокой тканевой экспрессией PD-L1 [59]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о неоднозначности прогностической значимости содержания растворимых форм PD-1/PD-L1 у онкологических пациентов.

Заключение

На основании представленных данных можно утверждать, что, несмотря на имеющиеся научные результаты о пользе блокирования связи PD-L1/PD-1 при аденокарциноме желудка, необходимы дополнительные клинические данные для адекватного выбора терапевтической стратегии в пользу ингибиторов контрольных точек. Также необходимо совершенствовать методику отбора пациентов, подходящих для иммунотерапии, на основании молекулярной классификации опухолей данной этиологии и совокупности данных экспрессии потенциальных предиктивных маркеров. Помимо этого, дополнительным перспективным направлением терапии может оказаться комбинирование различных иммунотерапевтических препаратов друг с другом или с другими таргетными или ХТ-агентами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Richman DM, Tirumani SH, Hornick JL, et al. Beyond gastric adenocarcinoma: Multimodality assessment of common and uncommon gastric neoplasms. *Abdom Radiol* 2017; 42: 124–40.
- Strand MS, Lockhart AC, Fields RC. Genetics of gastric cancer. *Surgical Clinics* 2017; 97 (2): 345–70.
- Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4 (2): 8–25 [Zaridze DG, Maksimovich DM. Profilaktika zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Uspekhi molekuliarnoi onkologii. 2017; 4 (2): 8–25 (in Russian)].
- Poorolajal J, et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health* 2020; 42.
- Кушлинский Н.Е., Немцова М.В. Молекулярные механизмы опухолевого роста. Мед. новости. 2014; 9: 29–37 [Kushlinskiy NE, Nemtsova MV. Molekuliarnye mekhanizmy opukholovogo rosta. Med. novosti. 2014; 9: 29–37 (in Russian)].
- Jang BG, Kim WH. Molecular pathology of gastric carcinoma. *Pathobiology* 2011; 78 (6): 302–10.
- Zhao C, Bu X. Promoter methylation of tumor-related genes in gastric carcinogenesis. *Histol Histopathol* 2012; 27 (10): 1271–82.
- Kang GH, Lee S, Kim WH, et al. Epstein-Barr virus-positive gastric carcinoma demonstrates frequent aberrant methylation of multiple genes and constitutes CpG island methylator phenotype-positive gastric carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160 (3): 787–94.
- Ahn HJ, Lee DS. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7 (12): 455–65.
- Исаев Ш.Г., Поздеев О.К. Роль Helicobacter pylori в патогенезе злокачественных трансформаций эпителии слизистой оболочки желудка. Казан. мед. журн. 2003; 6: 437–43 [Isaev ShG, Pozdeev OK. Rol' Helicobacter pylori v patogeneze zlokachestvennykh transformatsii epiteliya slizistoi obolochki zheludka. Kazan. med. zhurn. 2003; 6: 437–43 (in Russian)].
- Тарасенко Л.А., Шиманец С.В., Дударев В.С., и др. Хронический Helicobacter pylori ассоциированный гастрит и его роль в развитии рака желудка. Вестн. Смоленской государственной медицинской академии. 2015; 1: 80–6 [Tarasenko LA, Shimanets SV, Dudarev VS, et al. Khronicheskiy Helicobacter pylori assotsirovannyi gastrit i ego rol' v razvitiy raka zheludka. Vestn. Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2015; 1: 80–6 (in Russian)].
- Dong CX. Promoter methylation of p16 associated with Helicobacter pylori infection in precancerous gastric lesions: a population-based study. *Int J Cancer* 2009; 124 (2): 434–39.
- Palaia I, et al. Immunotherapy For Ovarian Cancer: Recent Advances And Combination Therapeutic Approaches. *Oncotargets Ther* 2020; 13: 6109.
- Shigemori T, Toiyama Y, Okugawa Y, et al. Soluble PD-L1 Expression in Circulation as a Predictive Marker for Recurrence and Prognosis in Gastric Cancer: Direct Comparison of the Clinical Burden Between Tissue and Serum PD-L1 Expression. *Ann Surg Oncol* 2019; 26 (3): 876–83.
- Ando K, et al. Plasma levels of soluble PD-L1 correlate with tumor regression in patients with lung and gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Anticancer Res* 2019; 39 (9): 5195–201.
- Choi YY, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg* 2019; 270 (2): 309–16.
- Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей под ред. В.М. Моисеенко. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9 (3s2) [Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoy onkologii. Lekarnostvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei pod red. V.M. Moiseenko. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2019; 9 (3s2) (in Russian)].
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682–7.
- Deng R, Cassidy K, Li X, et al. B7H1/CD80 interaction augments PD-1-dependent T cell apoptosis and ameliorates graft-versus-host disease. *J Immunol* 2015; 194: 560–74.
- Goldberg MV, Maris CH, Hipkiss EL, et al. Role of PD-1 and its ligand, B7-H1, in early fate decisions of CD8 T cells. *Blood* 2007; 110: 186–92.
- Martin-Orozco N, Wang YH, Yagita H, Dong C. Cutting Edge: programmed death (PD) ligand-1/PD-1 interaction is required for CD8+ T cell tolerance to tissue antigens. *J Immunol* 2006; 177: 8291–5.
- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018; 359: 1350–5.
- Böger C, Behrens HM, Mathiak M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget* 2016; 7 (17): 24269–83.
- Yang JH, Kim H, Roh SY, et al. Discordancy and changes in the pattern of programmed death ligand 1 expression before and after platinum-based chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019; 22 (1): 147–54.
- Cho J, Lee J, Bang H, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression predicts survival in patients with gastric carcinoma with microsatellite instability. *Oncotarget* 2017; 8: 13320–8.
- Chang H, Jung WY, Kang Y, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric adenocarcinoma is a poor prognostic factor in a high CD8+ tumor infiltrating lymphocytes group. *Oncotarget* 2016; 7 (49): 80426–34.
- Tamura T, Ohira M, Tanaka H, et al. Programmed Death-1 Ligand-1 (PDL1) Expression Is Associated with the Prognosis of Patients with Stage II/III Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35 (10): 5369–76.
- Zhang L, Qiu M, Jin Y, et al. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression on gastric cancer and its relationship with clinicopathologic factors. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 11084–91.
- Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut* 2017; 66 (5): 794–801. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310839
- Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 2017; 20 (3): 407–15. DOI: 10.1007/s10120-016-0631-3
- Zhang M, Dong Y, Liu H, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients. *Sci Rep* 2016; 6: 37933.
- Gu L, Chen M, Guo D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (8): e0182692.
- Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut* 2017; 66: 794–801.
- Pereira MA, Ramos MFKP, Faraj SF, et al. Clinicopathological and prognostic features of Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2018; 117 (5): 829–39.
- Wang L, Zhang Q, Ni S, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric cancer: correlation with mismatch repair deficiency and HER2-negative status. *Cancer Med* 2018; 7 (6): 2612–20.
- Koh J, Ock CY, Kim JW, et al. Clinicopathologic implications of immune classification by PD-L1 expression and CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes in stage II and III gastric cancer patients. *Oncotarget* 2017; 8 (16): 26356–67.
- Thompson ED, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202–9.
- Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget* 2016; 7 (22): 32925–32.
- Ma C, Patel K, Singhi AD, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression Is Common in Gastric Cancer Associated With Epstein-Barr Virus or Microsatellite Instability. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (11): 1496–506.
- Fridman WH, Pages F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 298–306.
- Lee HE, Chae SW, Lee YJ, et al. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1704–11.
- Wakatsuki K, Sho M, Yamato I, et al. Clinical impact of tumor-infiltrating CD45RO+ memory T cells on human gastric cancer. *Oncol Rep* 2013; 29: 1756–62.
- Kang Y-K, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5
- Muro K, Fuchs CS, Jang RW-J, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Pembrolizumab (Pembro) monotherapy in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer in patients (Pts) with PD-L1+ tumors – Asian subgroup analysis. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl. 4): 723.
- Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 2: Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017; 36 (Suppl. 4): 4012.
- Catenacci VD, Wainberg Z, Fuchs SC, et al. KEYNOTE-059 cohort 3: safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2017.
- Fuchs CS, Ozguroglu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab (pembro) vs paclitaxel (PTX) for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: phase 3 KEYNOTE-061 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 4062. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4062
- Kim JW, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19 (1): 42–52.
- Nielsen C, Ohm-Laursen L, Barington T, et al. Alternative splice variants of the human PD-1 gene. *Cell Immunol* 2005; 235 (2): 109–16. DOI: 10.1016/j.cellimm.2005.07.007; PMID: 16171790
- Dai S, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases. *Cell Immunol* 2014; 290 (1): 72–9.
- Chen Y, Wang Q, Shi B, et al. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines. *Cytokine* 2011; 56 (2): 231–8. DOI: 10.1016/j.cyt.2011.06.004; PMID: 21733718
- Geng H, Zhang GM, Xiao H, et al. HSP70 vaccine in combination with gene therapy with plasmid DNA encoding sPD-1 overcomes immune resistance and suppresses the progression of pulmonary metastatic melanoma. *Int J Cancer* 2006; 118 (11): 2657–64. DOI: 10.1002/ijc.21795; PMID: 16425224
- Song MY, Park SH, Nam HJ, et al. Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8(+) T-cell responses by soluble PD-1. *J Immunother* 2011; 34 (3): 297–306. DOI: 10.1097/JCI.0b013e318210ed0e; PMID: 21389868
- Wan B, Nie H, Liu A, et al. Aberrant regulation of synovial T cell activation by soluble costimulatory molecules in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2006; 177 (12): 8844–50. DOI: 10.4049/jimmunol.177.12.8844; PMID: 17142787
- Ding Y, Sun C, Li J, et al. The Prognostic Significance of Soluble Programmed Death Ligand 1 Expression in Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scand J Immunol* 2017; 86 (5): 361–7.
- Герштейн Е.С., Озерубов Н.А., Чан В.Л., и др. Растворимые формы PD-1 и PD-L1 в плазме крови больных раком желудка и их связь с клиническими и морфологическими характеристиками заболевания. Клин. лаб. диагностика. 2020; 65 (6): 347–52 [Gershtein ES, Ozerubov NA, Chang VL, et al. Rastvorimyye formy PD-1 i PD-L1 v plazme krovi bolnykh rakom zheludka i ikh svyaz s klinicheskimi i morfologicheskimi kharakteristikami zabolevaniya. Klin. lab. diagnostika. 2020; 65 (6): 347–52 (in Russian)].
- Takahashi N, Iwasa S, Sasaki Y, et al. Serum levels of soluble programmed cell death ligand 1 as a prognostic factor on the first-line treatment of metastatic or recurrent gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142 (8): 1727–38.
- Zheng Z, et al. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chinese Journal of Cancer Research* 2014; 26 (1): 104.
- Shigemori T, Toiyama Y, Okugawa Y, et al. Soluble PD-L1 Expression in Circulation as a Predictive Marker for Recurrence and Prognosis in Gastric Cancer: Direct Comparison of the Clinical Burden Between Tissue and Serum PD-L1 Expression. *Ann Surg Oncol* 2019; 26 (3): 876–83.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Дифференциальный диагноз и лечение редких форм первичных новообразований брюшины – солитарной фиброзной и десмопластической мелкокруглоклеточной опухолей

А.Г. Абдуллаев✉, Н.А. Козлов, Н.К. Шахпазян, А.В. Цыганкова

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

Аннотация

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) и десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО) являются первичными злокачественными новообразованиями брюшины. Эти патологии, несмотря на их морфологические различия, объединяют низкая заболеваемость, отсутствие патогномичных симптомов, схожесть радиологических признаков и недостаточная изученность прогностических факторов. Учитывая низкую заболеваемость, в настоящее время не установлены надежные дифференциально-диагностические признаки, что в значительной степени затрудняет своевременную формулировку диагноза. Напротив, все чаще выявляются случаи выбора неправильной тактики лечения и отсутствие унифицированного алгоритма ведения. Лучевые и инструментальные методы диагностики, такие как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, лапароскопия, имеют решающее значение в определении степени распространенности опухоли, при этом необходимо учитывать биологические особенности опухоли (морфологический тип), которые влияют на характер ее роста. При СФО и ДМКО картина компьютерной томографии характеризуется наличием изолированных узловых образований в любом отделе брюшной полости, которые также могут сопровождаться поражением большого сальника, наличием асцита, увеличением забрюшинных лимфоузлов, возможно отдаленное метастазирование в легкие и кости. В целом основной задачей диагностики первичного новообразования брюшины является взятие качественного биологического материала в достаточном количестве, при этом ведущая роль в постановке диагноза отводится гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям. С другой стороны, самостоятельный опыт многих клиник не превышает единичных наблюдений. Эти сведения не позволяют врачам уверенно ориентироваться в проблеме, соответственно, назрела необходимость проведения многоцентровых и, возможно, проспективных рандомизированных научных исследований с целью выработки единого алгоритма ведения больных с первичными новообразованиями брюшины. Подходы к лечению рассматриваемых опухолей в настоящее время не стандартизованы и недостаточно хорошо изучены в силу редкости патологии. Исходя из располагаемых сведений, лечение ДМКО основано на мультимодальной терапии, включающей системную химиотерапию, операцию и, возможно, лучевую терапию. Традиционные алгоритмы лечения этой патологии включают хирургический этап и системную или внутриволостную химиотерапию, при этом последовательность лечения может быть разной и зависит, в первую очередь, от распространенности заболевания. При СФО хирургическое лечение, напротив, является методом выбора. Таким образом, при выборе тактики лечения первичного новообразования брюшины прежде всего необходимо учитывать морфологический тип опухоли и опираться на известные данные о пользе того или иного способа. В статье мы постарались представить современные данные о диагностике и лечении редких форм первичных опухолей брюшины.

Ключевые слова: первичные новообразования брюшины, солитарная фиброзная опухоль, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль

Для цитирования: Абдуллаев А.Г., Козлов Н.А., Шахпазян Н.К., Цыганкова А.В. Дифференциальный диагноз и лечение редких форм первичных новообразований брюшины – солитарной фиброзной и десмопластической мелкокруглоклеточной опухолей. Современная онкология. 2021; 23 (1): 128–132. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200263

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Абдуллаев Амир Гусейнович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. торакального отд-ния, торако-абдоминального отд. НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». | E-mail: amirido@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0104-9087

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: newbox13@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3852-3969

Шахпазян Николай Константинович – канд. мед. наук, зав. биобанком, НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Цыганкова Анна Владимировна – аспирант торакального отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: khalanskaya.anna@gmail.com

✉ Amir G. Abdullaev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: amirido@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0104-9087

Nikolay A. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: newbox13@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3852-3969

Nikolay K. Schakhpazyan – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Anna V. Tsigankova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: khalanskaya.anna@gmail.com

Differential diagnosis and treatment of rare forms of primary peritoneal tumors – solitary fibrous and desmoplastic small round cell tumors

Amir G. Abdullaev✉, Nikolai A. Kozlov, Nikolai K. Schakhpazyan, Anna V. Tsygankova

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Solitary fibrous tumor and desmoplastic small round cell tumor are primary peritoneal malignant tumors. Despite their morphological differences, these diseases are united by low morbidity, the lack of pathogenic symptoms, similar radiological signs, and scant knowledge of prognostic factors. Considering the low morbidity, reliable differential diagnostic signs have not been established at present, which greatly complicates the timely formulation of the diagnosis. On the contrary, cases of choosing the wrong treatment tactics and the lack of a unified management algorithm are increasingly being identified. Radiation and instrumental diagnostic methods such as computed tomography, magnetic resonance imaging, laparoscopy are crucial in determining the extent of the tumor, it is necessary to take into account the biological characteristics of the tumor (morphological type), which affect the nature of tumor growth. With a solitary fibrous tumor and a desmoplastic small-round cell tumor, the computed tomography picture is characterized by the presence of isolated nodular formations in any part of the abdominal cavity, which can also be accompanied by a large omentum, ascites, an increase in retroperitoneal lymph nodes, and distant metastasis to the lungs and bones is possible. In general, the main task of diagnosing a primary peritoneal neoplasm is to take sufficient quality biological material, with the leading role in the diagnosis being given to histological and immunohistochemical studies. On the other hand, the independent experience of many clinics does not exceed single surveillance. This information does not allow doctors to confidently navigate the problem; accordingly, there is a need for multicenter and, possibly, prospective, randomized scientific research in order to develop a unified algorithm for managing patients with primary peritoneal tumors. The approaches to the treatment of these tumors are currently not standardized and not well studied due to the rarity of the pathology. According to the available information, the treatment of desmoplastic small round cell tumors is based on multimodal therapy, including systemic chemotherapy and surgery, and possibly radiation therapy. Traditional treatment algorithms for this pathology include the surgical stage and systemic or intracavitary chemotherapy, while the treatment sequence may be different and depends primarily on the prevalence of the disease. For solitary fibrous tumor, surgical treatment, by contrast, is the method of choice. Thus, when choosing a treatment strategy for a primary peritoneal tumor, it is first of all necessary to take into account the morphological type of the tumor and rely on known data on the benefits of a particular method. In this article, we tried to present modern information on the diagnosis and treatment of rare forms of primary peritoneal tumors.

Keywords: primary peritoneal tumors, solitary fibrous tumor, desmoplastic small round cell tumor

For citation: Abdullaev AG, Kozlov NA, Schakhpazyan NK, Tsygankova AV. Differential diagnosis and treatment of rare forms of primary peritoneal tumors – solitary fibrous and desmoplastic small round cell tumors. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 128–132. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200263

Введение

Первичные злокачественные новообразования брюшины являются редкой патологией в структуре онкологических заболеваний, к ним относят: первичный рак брюшины, мезотелиому брюшины, солитарную фиброзную опухоль (СФО) и десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль (ДМКО) [1]. СФО брюшины и ДМКО встречаются казуистически редко и в литературе, как правило, описаны в виде единичных наблюдений [2].

Несмотря на различия в морфологическом строении указанных редких форм первичных новообразований брюшины, их объединяет несколько характеристик: стертая клиническая картина, длительное бессимптомное течение, преимущественное поражение брюшины в виде опухолевых конгломератов, редкая частота лимфо-гематогенного метастазирования, отсутствие надежных инструментальных методов дифференциальной диагностики ввиду неспецифических радиологических признаков, а также сложность выбора оптимального плана лечения. Отсутствие специфических клинико-инструментальных признаков, а также редкость этой патологии являются частой причиной диагностических ошибок, в результате чего необходима точная интерпретация гистологической картины [2, 3].

В статье проведен анализ современной литературы, посвященной эпидемиологии, подходам к диагностике, разным аспектам генеза опухолей, выбору оптимального лечения.

Эпидемиология

СФО – редко встречающиеся и нечасто метастазирующие мягкотканые опухоли мезенхимального происхождения. Впервые о СФО упоминается в 1870 г. в работе E. Wagner, однако более подробно этот тип опухолей описан лишь в 1931 г. P. Klempereger и соавт. [4]. Средний возраст заболевших составляет около 50 лет, различий в заболеваемости среди мужчин и женщин не получено [5]. Учитывая, что исследований, посвященных этой нозологической группе, мало, в статьях описаны единичные случаи, точных цифр заболеваемости нет.

ДМКО – высокоагрессивные новообразования мезенхимальной природы, которые встречаются крайне редко. Со времени первого описания в 1989 г. (W. Gerald и соавт.) в мире зарегистрировано всего несколько сотен случаев заболевания [6]. Обычно болезнь проявляется у мужчин в подростковом и юношеском возрасте с соотношением мужчин и женщин 4:1.

Клинические проявления редких форм первичных новообразований брюшины

Клиническая картина редких форм первичных новообразований брюшины, как правило, не имеет специфических характеристик, и часто на ранних стадиях у пациентов отсутствуют симптомы заболевания. Однако, когда опухоль достигает ощутимо больших размеров, могут возникать боли в зависимости от локализации опухолевого конгломерата, который может стать причиной развития синдрома компрессии полого органа, механического блока желчных протоков или мочеточников, кишечной непроходимости. Кроме того, возможны и другие неспецифические симптомы: разлитые боли и дискомфорт в животе, увеличение живота в объеме, потеря массы тела, общая слабость, рвота [2, 7, 8]. Для СФО также характерен опухолевый асцит, этиология которого может быть не распознана в течение длительного времени [9].

С учетом указанных данных клиническая картина разнообразна и не имеет специфических признаков.

Обследование

Установка диагноза первичного новообразования брюшины представляет собой сложную задачу в связи с редкостью патологии и отсутствием у многих врачей знаний в этой области, поэтому нередко случаи длительного времени до подтверждения заболевания, часто вначале устанавливается неправильный диагноз, и пациент получает неверное лечение. В целом основной задачей диагностики первичного новообразования брюшины является взятие качественного биологического материала в достаточном количестве, при этом ведущая роль в постановке диагноза отводится гистологическому и иммуногистохимическому исследованию.

Иммуногистохимические клетки СФО демонстрируют экспрессию виментина, CD34, CD99, Vcl-2 и не дают реакцию с антителами к цитokerатину, S-100, актину, десмину и кальретиину [2, 3]. Маркер CD34 обладает высокой специфичностью к СФО [2], однако следует помнить, что при высокой степени дифференцировки опухоли его экспрессия может не определяться, кроме того, сверхэкспрессия p53 и Ki-67 свидетельствует о возможности злокачественной трансформации из низкодифференцированной опухоли или развития злокачественного новообразования de novo [10]. Кроме того, в рамках ИГХ-исследования клетки СФО дают реакцию с антителами STAT6, сигнальными преобразователями и активаторами трансионина 6, где STAT6 не только участвует в активации сигнального пути IL-4 и регуляции иммунной системы, но также связан с пролиферацией клеток и апоптозом. Для СФО реакция с антителом STAT6 является идеальным диагностическим индикатором с чувствительностью и специфичностью 98–100% [6].

По данным ИГХ-исследования клетки ДМКО экспрессируют одновременно маркеры эпителиальной (кератин, эпителиальный мембранный антиген – ЕМА), мезенхимальной (виментин), миогенной (десмин) и нервной (нейроспецифичная енолаза – NSE, CD56) ткани. Антиген CD99, который очень чувствителен к саркоме Юинга/примитивной нейроэктодермальной опухоли, может быть также положительным и при ДМКО, но с окрашиванием цитоплазмы клеток [11]. Проведя генетическое исследование, выявили, что рецепторная транслокация t(11;22)(p13, q12), приводящая к слиянию генов EWS-WT1, специфична для ДМКО [12].

Таким образом, диагноз первичных новообразований брюшины требует тщательной морфологической оценки.

С другой стороны, необходимо решать ряд задач по определению распространенности опухоли.

Лучевые и инструментальные методы диагностики, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, лапароскопия, имеют решающее значение в определении степени распространенности опухоли, при этом необходимо учитывать биологические особенности опухоли (морфологический тип), которые влияют на характер ее роста. При СФО и ДМКО картина КТ характеризуется наличием изолированных узловых образований в любом отделе брюшной полости, которые также могут сопровождаться поражением большого сальника, наличием асцита, увеличением забрюшинных лимфоузлов, возможно отдаленное метастазирование в легкие и кости (рис. 1, 2) [13].

Рис. 1. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль [2].
Fig. 1. Desmoplastic small round cell tumor [2].



Рис. 2. Солитарная фиброзная опухоль [8].
Fig. 2. Desmoplastic small round cell tumor [8].



В целом находки при КТ неспецифичны, однако имеют важное значение при выборе тактики лечения и определения возможного объема операции.

Дифференциальная диагностика первичных новообразований брюшины проводится при комплексном анализе данных обследования, конечно, наибольшую роль играет морфологическое исследование.

Лечение Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль

Подходы к лечению ДМКО в настоящее время не стандартизованы и недостаточно хорошо изучены в силу редкости патологии. Лечение основано на мультимодальной терапии, включающей системную химиотерапию (ХТ), операцию и,

возможно, лучевую терапию (ЛТ) [14]. Имелись сообщения о преимуществе трехкомпонентной схемы лечения, в результате которой частота объективных ответов составила 39%, а 3-летняя общая выживаемость достигла 50% [1, 14]. Однако остается до конца неясной роль циторедуктивных операций в прогнозе. Некоторые авторы отметили, что после оптимальной циторедуктивной операции медиана выживаемости составила 34 мес в сравнении с 14 мес при неоперабельных случаях [1]. Точно так же в другом исследовании сообщается о значительном влиянии хирургического вмешательства на общую выживаемость с 3-летней выживаемостью 58% по сравнению с 0% при невозможности операции [7]. Напротив, другие авторы пришли к выводу, что операция не оказывает существенного влияния на общую выживаемость [9, 15].

В настоящее время существует лишь несколько исследований, оценивающих роль ХТ в лечении ДМКО. Частота объективного ответа при использовании системной полихимиотерапии составляет примерно 40% [1, 14]. Свою эффективность продемонстрировали: циклофосфамид, ифосфамид, адриамицин, винкристин, эпопозид и топотекан [14]. Kushner и соавт. сообщили о возможности достижения полной ремиссии в протоколе Р6, который включает 7 курсов ХТ (курсы 1, 2, 3 и 6 состояли из HD-CAV, высокой дозы циклофосфамида 2100 мг/м² в день в 1 и 2-й дни, доксорубин 75 мг/м² в день и винкристин 2,0 мг/м² в день в 1, 2 и 3-й дни; курсы 4, 5 и 7 включали ифосфамид 1,8 г/м² в день и эпопозид 100 мг/м² в день в течение 5 дней) [16]. Другие авторы подчеркивают эффективность ХТ на основе антрациклинов при диссеминированном процессе [17] или при использовании таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы при экспрессии антигена c-kit. В целом системная ХТ является стандартным компонентом лечения у таких пациентов, тем не менее рецидив заболевания, как правило, развивается в течение 6 мес [18].

В литературе имеется немного сведений о пользе ЛТ при ДМКО, в основном ее применение ограничено симптоматическими целями. Основными ограничивающими факторами использования этого метода являются сложность достижения эффективной дозы облучения в брюшной полости и относительная радиорезистентность опухоли [14, 19]. Сравнительно недавно появились сведения о комбинированном лечении ДМКО с использованием методики НИРЕС. Несмотря на исследования, не подтвердившие эффективность такого подхода [15], H. Jordan в ретроспективном обзоре обнаружил: у пациентов в группе с НИРЕС безрецидивная выживаемость выше в 2 раза (8,85 мес против 5,46 мес), но различие не было статистически значимым из-за небольшого числа пациентов [20], исследования продолжаются.

Солитарная фиброзная опухоль брюшины

Выбор тактики лечения СФО опирается на немногочисленные сведения из литературы, в основном посвященные описанию отдельных клинических наблюдений в силу редкости патологии.

Хирургическое лечение является методом выбора. По данным литературы, 10-летняя общая выживаемость при выполнении R0-резекций при СФО составляет от 54 до 89%, а ме-

диана времени до прогрессирования – 117 мес (интервал 33–169 мес) [11]. Хотя вероятность рецидива и метастазирования для пациентов с СФО после радикальной операции мала, все равно необходимо тщательное долгосрочное динамическое наблюдение. В исследовании А. О’Neill проведен анализ результатов лечения 139 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом СФО, из них у 82 пациентов опухоль локализовалась экстраторакально. Отмечено, что после лечения у 35% пациентов (n=49) в последующем развились метастазы в среднем через 124 мес (интервал 66–195 мес), наряду с такими факторами прогноза, как митотический индекс и размер опухоли, чаще всего метастазирование происходило при экстраторакальной локализации (p=0,003).

Остается спорным вопрос о необходимости применения ЛТ в лечении СФО [11]. В ряде работ показано, что проведение послеоперационной ЛТ не способствовало достоверному увеличению общей выживаемости больных с СФО в сравнении с пациентами, получавшими только хирургическое лечение [12]. Однако для пациентов, которым невозможно выполнить радикальную операцию, ЛТ может быть эффективной. В работе S. Kawamura и соавт. сообщается об успешном использовании ЛТ в дозе 50 г у пациента с гигантской опухолью в малом тазу и метастазами в легкие, ранее получившего ХТ без значимого эффекта: через 12 мес после проведения ЛТ отмечено значительное уменьшение размеров первичной опухоли [13]. При этом в литературе встречаются описания случаев, где на фоне ЛТ при СФО наблюдалась опухолевая прогрессия [21]. Из-за незначительного числа крупных исследований ввиду редкой встречаемости опухоли в литературе нет убедительных данных о влиянии ЛТ на опухоль такого типа, однако ЛТ может быть применена у пациентов, которым изначально невозможно провести хирургическое лечение. Остается дискуссионным и вопрос применения лекарственной терапии в лечении этих пациентов. В настоящее время в литературе описаны случаи эффективности комбинаций темозоламида и бевацизумаба, сорафениба, сунитиниба и пазопаниба [13], а также ингибиторов рецепторов инсулиноподобного фактора роста IGF1R [22].

Заключение

Первичные опухоли брюшины представляют собой редкую группу новообразований, клиническая картина, диагностика и лечение которых недостаточно изучены. Как и для других опухолей, вопросы дифференциальной диагностики являются самими сложными [23–27]. Только современный и качественный морфологический диагноз позволяет своевременно выявить первичную опухоль брюшины и определить рациональную лечебную стратегию. Однако необходима аккумуляция клинического материала путем проведения многоцентровых исследований, что в последующем позволит выделить возможные факторы прогноза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. WHO Classification of Tumors of female reproductive organs, 2014.
2. Benhamane H, Chbani L, Oussadden A, et al. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen: A case report and literature review of therapeutic options. *Health* 2012; 4 (4): 207–11.
3. Park MS, Araujo DM. New insights into the hemangioepithelioma/solitary fibrous tumor spectrum of tumors. *Cur Opin Oncol* 2009; 21 (4): 327–31. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832e9532
4. Kanthan R, Torkian B. Recurrent solitary fibrous tumor of the pleura with malignant transformation. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128 (4): 460–2. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128:0.CO;2
5. De Panther Manzini V. Malignant peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2005; 91: 1–5.
6. Gerald WL, Rosai J. Case 2 desmoplastic small round cell with divergent differentiation. *Ped Pathol* 1989; 9: 177–83.
7. Torres-Olivera FJ, Vargas MT, Torres Gomez FJ, et al. Cytogenetic, fluorescence in situ hybridization, and immunohistochemistry studies in a malignant pleural solitary fibrous tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 189 (2): 122–6. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.11.004
8. Shujie Cheng A, Dong Li A, Yu Zhang A, et al. A rare case of retroperitoneal solitary fibrous tumors and literature review. *Urol Case Rep* 2020; 28.
9. Hanau CA, Miettinen M. Solitary fibrous tumor: histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol* 1995; 26 (4): 440–9. PMID: 7705824.
10. Benhamane H, Chbani L, Oussadden A, et al. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen: A case report and literature review of therapeutic options. *Health* 2012; 4 (4): 207–11.
11. Ordonez NG. Desmoplastic small round cell tumor: A histopathologic study of 39 cases with emphasis on unusual histological patterns. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1303–13.
12. Stuart-Buttle CE, Smarta CJ, Pritchard S, et al. Desmoplastic small round cell tumour: A review of literature and treatment options. *Surg Oncol* 2008; 17: 107–12.
13. Biswas G, Laskar S, Banavali SD, et al. Desmoplastic small round cell tumor: Extra abdominal and abdominal presentations and the results of treatment. *Ind J Cancer* 2005; 42: 78–84.
14. Le DT, Deavers M, Hunt K, et al. Cisplatin and irinotecan (CPT-11) for peritoneal mesothelioma. *Cancer Invest* 2003; 21: 682–9.
15. Yokoi T, Tsuzuki T, Yatabe Y, et al. Solitary fibrous tumor: significance of p53 and CD34 immunoreactivity in its malignant transformation. *Histopathology* 1998; 32 (5): 423–32. PMID: 9639117.

16. Sugarbaker PH. Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei. *Brit J Surg* 2002; 89: 208–12.
17. DeVito N, Henderson E, Han G, et al. Clinical characteristics and outcomes for solitary fibrous tumor (SFT): a single center experience. *PLoS One* 2015; 10 (10): e0140362. DOI: 10.1371/journal.pone.0140362
18. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English Edition Gastric Cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10–24.
19. Klempner P, Rabin C. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. *Am J Ind Med* 1992; 22 (1): 1–31. PMID: 1415270.
20. Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (5): 1461–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.079
21. Madhuvrata P, Jayachandran MC, Edmonds DK. Retroperitoneal solitary fibrous tumour arising from the pelvis in women – a case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol: J Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 25 (2): 189–92.
22. Pickhardt PJ, Fisher AJ, Balfe DM, et al. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen: Radiologic-histopathologic correlation. *Radiology* 210: 633–8.
23. Колядина И.В., Комов Д.В., Рошин Е.М., и др. Метастатическое поражение мягких тканей передней брюшной стенки (описание клинического случая). *Современная онкология*. 2009; 11 (1): 54–7 [Kolyadina IV, Koton DV, Roshchin EM, et al. Metastatic tumor of the soft tissue of the anterior abdominal wall (description of a clinical case). *Journal of Modern Oncology*. 2009; 11 (1): 54–7 (in Russian)].
24. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганьшина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль? *Сиб. онкологический журн.* 2019; 18 (2): 78–82 [Gordeeva OO, Zhukova LG, Kolyadina IV, Gan'shina IP. Otsenka retseptornogo statusa pervichnoi opukholi molochnoi zhelezy sinkhronnykh regionalnykh metastazov: ikh klinicheskaia i prognosticheskaia rol' Sib. onkologicheskii zhurn. 2019; 18 (2): 78–82 (in Russian)].
25. Колядина И.В., Абдуллаев А.Г., Танишина Н.Б., и др. Мультиmodalный подход к дифференциальной диагностике метастатического поражения при раке молочной железы: описание клинического случая. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7 (3): 31–6 [Kolyadina IV, Abdullaev AG, Tanishina NB, et al. Multimodalnyi podkhod k differentsial'noi diagnostike metastaticheskogo porazheniia pri rake molochnoi zhelezy: opisaniie klinicheskogo sluchaia. *Zlokachestvennye opukholi*. 2017; 7 (3): 31–6 (in Russian)].
26. Комов Д.В., Колядина И.В., Поликарпова С.Б., и др. Сложности диагностики рака червеобразного отростка: клиническое наблюдение. *Рос. онкологический журн.* 2013; 2: 40–2 [Kotov DV, Kolyadina IV, Polikarpova SB, et al. Slozhnosti diagnostiki raka cherveobraznogo otrostka: klinicheskoe nabludenie. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2013; 2: 40–2 (in Russian)].
27. Колядина И.В., Ганьшина И.П., Жукова Л.Г., и др. Метастатическое поражение мягких тканей ягодичной области при HER2+ раке молочной железы: описание клинического случая. *Современная онкология*. 2017; 19 (4): 36–8 [Kolyadina IV, Gan'shina IP, Zhukova LG, et al. Metastatic tumor of the soft tissue of the gluteal region in HER2+ breast cancer: description of a clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (4): 36–8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оценка и коррекция гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком на фоне 1-й линии системной терапии

Ю.В. Алексеева^{✉1}, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, С.М. Шарашенидзе¹, Е.В. Ткаченко¹, Б.С. Каспаров¹, Н.А. Бриш¹, Г.М. Телетаева¹, Л.В. Филатова^{1,2}, М.И. Служев^{1,3}, В.В. Семиглазов^{1,3}, С.А. Проценко¹, А.М. Беляев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Человечество стремительно стареет, примерно 50% всех злокачественных новообразований развивается у лиц старше 65 лет. Онкологическое заболевание и противоопухолевая терапия являются потенциальными патофизиологическими стрессорными факторами, ухудшающими течение или ускоряющими развитие ранее компенсированных сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов. В настоящее время неизвестна роль оценки и коррекции гериатрических синдромов (КГС) с целью проведения эффективной лекарственной терапии 1-й линии у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) в пожилом и старческом возрасте.

Цель. Повышение эффективности 1-й линии системного противоопухолевого лечения больных мКРР в пожилом и старческом возрасте на фоне оценки и коррекции геронтологического профиля.

Материалы и методы. В исследование включены сведения о 177 больных мКРР T1-4N1-2M1 (IV стадия), проходивших системную терапию 1-й линии на основе схемы FOLFOX-6 в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2015 по 2021 г. В проспективную группу включены 59 больных среднего и пожилого возраста, которым проводились оценка и КГС на фоне 1-й линии системной терапии. С целью анализа влияния оценки и КГС на эффективность (объективный ответ, контроль над заболеванием, бессобытийная выживаемость – БСВ) и токсический профиль системного лечения выполнен ретроспективный анализ историй болезни 118 больных среднего и пожилого возраста, которым не проводились оценка и КГС.

Результаты. Оценка и КГС позволяют улучшить результаты лечения больных мКРР независимо от возраста и схемы терапии: токсичность ниже в группе КГС, нейтропения 3-й степени отсутствовала в группе с КГС, без КГС составила 10,7 и 14,8% для пожилого и среднего возраста соответственно; клинически значимый ответ лучше в группе с КГС – 87,8%; без КГС – 69% ($p < 0,05$); позволяет увеличить медиану БСВ больных мКРР независимо от возраста и схемы терапии (медиана БСВ в группе с КГС составляет 9,9 [8,84–11,08] мес, без КГС 7,2 [4,15–10,24], $p < 0,05$).

Заключение. С целью повышения эффективности лечения больных мКРР в клинической практике врачей-онкологов целесообразно проводить комплексное гериатрическое обследование и КГС.

Ключевые слова: колоректальный рак, оценка гериатрического статуса, коррекция гериатрических синдромов

Для цитирования: Алексеева Ю.В., Семиглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Ткаченко Е.В., Каспаров Б.С., Бриш Н.А., Телетаева Г.М., Филатова Л.В., Служев М.И., Семиглазов В.В., Проценко С.А., Беляев А.М. Оценка и коррекция гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком на фоне 1-й линии системной терапии. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 133–140. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200754

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Алексеева Юлия Владимировна – аспирант научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: dr.alekseevauv@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-1237

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, доц., зав. отд. – вед. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Шарашенидзе Софико Мамуковна – клин. ординатор отделения краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: sofiko.sharashenidze@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9842-2951

Ткаченко Елена Викторовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: elenatkachen@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6385-8335

Каспаров Борис Сергеевич – канд. мед. наук, доц., зав. клинико-диагностическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» E-mail: boriankasparov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0341-3823

Бриш Надежда Александровна – аспирант научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: nbrish@list.ru; ORCID: 0000-0001-6995-1048

Телетаева Гульфия Мидхатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: drteletaeva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-9365-8554

✉ Yuliya V. Alekseeva – Graduate Student, Petrov National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: dr.alekseevauv@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-1237

Tatiana Yu. Semiglazova – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Sofiko M. Sharashenidze – Clinical Resident, Petrov National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: sofiko.sharashenidze@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9842-2951

Elena V. Tkachenko – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: elenatkachen@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6385-8335

Boris S. Kasparov – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: boriankasparov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0341-3823

Nadezhda A. Brish – Graduate Student, Petrov National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: nbrish@list.ru; ORCID: 0000-0001-6995-1048

Gulfiya M. Teletaeva – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: drteletaeva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-9365-8554

ORIGINAL ARTICLE

Assessment and correction of the geriatric status of patients with metastatic colorectal cancer during the first-line systemic therapy

Yuliia V. Alekseeva^{✉1}, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Sofiko M. Sharashenidze¹, Elena V. Tkachenko¹, Boris S. Kasparov¹, Nadezhda A. Brish¹, Gulfiia M. Teletaeva¹, Larisa V. Filatova¹, Maksim I. Sluzhev^{1,3}, Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Svetlana A. Protsenko¹, Aleksei M. Belyaev^{1,2}

¹Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Humanity is rapidly aging, about 50% of all human malignancies develop in people over 65 years old. Cancer and antineoplastic therapy are potential pathophysiological stressors that worsen the course or intensify the development of previously compensated comorbidities and geriatric syndromes. At present, the role of assessment and correction of geriatric syndromes (CGS) for the purpose of effective first-line drug therapy in patients with metastatic CRC in the elderly and senile age, based on the use of a comprehensive geriatric assessment, has not been evaluated.

Aim. Improving the efficiency of the first-line systemic antineoplastic treatment of patients with metastatic colorectal cancer in the elderly and senile age against the background of assessment and correction of the gerontological profile.

Materials and methods. The study included data on 177 patients with metastatic colorectal cancer T1-4N1-2M1 (stage IV) who underwent first-line systemic therapy based on the FOLFOX-6 scheme at the Petrov National Medical Research Centre of Oncology from 2015 to 2021. The prospective group included 59 middle-aged and elderly patients who underwent assessment and CGS on the background of first-line systemic therapy. For analyzing the impact of assessment and CGS on the efficiency (objective response, disease control, event-free survival – EFS) and the toxicity of systemic treatment, a retrospective review of the medical histories of 118 middle-aged and elderly patients who did not undergo assessment and CGS was performed.

Results. Assessment and CGS allows to improve the results of patients with metastatic colorectal cancer, independently of age and treatment regimen: the toxicity is lower in the CGS group, neutropenia grade 3 was absent in the group with CGS, without CGS 10.7 and 14.8% for elderly and middle-aged, respectively; clinically significant response is also better in the group with CGS – 87.8%; without CGS – 69% ($p < 0.05$); the median EFS is 9.9 [8.84–11.08] months in the group with CGS, and 7.2 [4.15–10.24] months without CGS ($p = 0.02$).

Conclusion. In order to improve the efficiency of treatment of patients with metastatic colorectal cancer in the clinical practice of oncologists, it is advisable to conduct a comprehensive geriatric assessment and correction of geriatric syndromes.

Keywords: colorectal cancer, comprehensive geriatric assessment, correction of geriatric syndromes

For citation: Alekseeva YuV, Semiglazova TYu, Sharashenidze SM, Tkachenko EV, Kasparov BS, Brish NA, Teletaeva GM, Filatova LV, Sluzhev MI, Semiglazov VV, Protsenko SA, Belyaev AM. Assessment and correction of the geriatric status of patients with metastatic colorectal cancer during the first-line systemic therapy. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 133–140.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200754

Филатова Лариса Валентиновна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: larisa_filatova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0728-4582

Служев Максим Иванович – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», врач-онколог отд-ния краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: sluzhemaxim@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6346-1029

Семиглазов Владислав Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», вед. науч. сотр. научного отд-ния общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: ssemiglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8825-5221

Проценко Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии и инновационных технологий – врач-онколог, вед. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, проф. отд-ния аспирантуры и ординатуры ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: s.protsenko@list.ru; ORCID: 0000-0001-8704-7669

Беляев Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», гл. внештатный онколог Северо-Западного федерального округа, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», председатель Ассоциации онкологов Северо-Западного федерального округа. E-mail: oncl@rion.spb.ru; ORCID: 0000-0002-4636-4200

Larisa V. Filatova – D. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: larisa_filatova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0728-4582

Maksim I. Sluzhev – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Petrov National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: sluzhemaxim@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6346-1029

Vladislav V. Semiglazov – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Petrov National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: ssemiglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8825-5221

Svetlana A. Protsenko – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: s.protsenko@list.ru; ORCID: 0000-0001-8704-7669

Aleksei M. Belyaev – D. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: oncl@rion.spb.ru; ORCID: 0000-0002-4636-4200

Актуальность

Во всем мире злокачественные новообразования (ЗНО) до сих пор лидируют в списке заболеваний с высоким уровнем смертности. По причине стремительного старения человечества примерно 50% всех ЗНО человека развивается у лиц старше 65 лет [1]. Мировая демография кардинально изменится в течение следующих 20 лет и повлияет на потребность в медицинской помощи. Это означает, что глобальная доля пожилых людей (>60 лет) увеличится. В 2013 г. население старше 60 лет составляло 11,7%, по данным Организации Объединенных Наций к 2050 г. доля людей старшей возрастной группы увеличится до 21,1% [2]. Максимальный уровень онкологической заболеваемости в России отмечается в возрастной группе 75–79 лет [3]. В мире за 2020 г. ЗНО среди населения старше 60 лет страдают более 8,5 млн человек, тогда как среди лиц молодого и среднего возраста распространенность составляет примерно 1,3 и 3,4 млн соответственно. Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела среди других злокачественных опухолей занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности. В России за 2020 г. распространенность колоректального рака среди больных старше 60 лет составила 16,3%, среди лиц молодого и среднего возраста этот показатель значительно меньше – 4,3 и 10,6% соответственно. Смертность больных колоректальным раком в России среди больных старше 60 лет составляет 15,1%, среди пациентов среднего возраста – 5%, среди молодого возраста – 9,2% [4].

Цели лечения ЗНО у людей пожилого возраста включают продление активной жизни, общей выживаемости, поддержание качества жизни и управление нежелательными симптомами. Однако пациенты пожилого возраста гетерогенны по своему физическому, психическому и социальному статусу. Существует 3 основных фактора, влияющих на организм пациента пожилого и старческого возраста, – само ЗНО, сопутствующие заболевания и гериатрические синдромы. В процессе старения происходит снижение способности всех систем сохранять гомеостаз и организм становится, таким образом, более уязвимым к факторам стресса, что способствует развитию канкрофилии – состояния, при котором повышается вероятность злокачественной трансформации клеток [5]. Возникновение гериатрических синдромов может представлять собой недостаточность компенсаторных возможностей в противостоянии определенному фактору стресса. К наиболее частым гериатрическим синдромам относятся падения, мальнутриция, деменция, депрессия, полипрагмазия и недержание мочи. Онкологическое заболевание и противоопухолевая терапия являются потенциальными патофизиологическими стрессорными факторами, ухудшающими течение или ускоряющими развитие ранее компенсированных сопутствующих заболеваний [6] и, как следствие, снижающими эффективность противоопухолевой терапии [6, 7]. В свою очередь, гериатрические синдромы оказывают влияние на переносимость противоопухолевого лечения. У пожилых больных с выявленными гериатрическими синдромами повышается токсический профиль системного и лучевого лечения, увеличивается риск ранних послеоперационных осложнений, что, в свою очередь, увеличивает сроки госпитализации, снижает эффективность противоопухолевой терапии и качество жизни пожилых онкологических больных [8, 9]. Это обстоятельство свидетельствует в пользу того, что выбор лечебной тактики должен в большей степени основываться не на хронологическом, а на биологическом возрасте, более точно отражающем индивидуальные особенности пациента [10, 11], наиболее емко отражающиеся в оценке гериатрического статуса.

Классические онкологические методы оценки функционального статуса, такие как Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) или индекс Карновского, не отражают функциональные нарушения у больных старшей возрастной группы [12]. В отличие от стандартного обследования состояния здоровья пациентов старшей возрастной группы комплексная гериатрическая оценка (КГО) включает в себя всеобъемлющую и междисциплинарную оценку состояния физического, психического здоровья, социальных отношений и удовлетворенности качеством жизни. КГО позволяет: диагностировать нарушения, не выявленные при рутинном физическом осмотре и сборе анамнеза; прогнозировать тяжелую токсичность, связанную с

проведением лечения; оценивать общую выживаемость онкологических больных с учетом различных методов лечения; выбирать оптимальную интенсивность лечения [13].

В клинической практике отсутствует систематический и научно обоснованный комплексный подход, включающий оценку гериатрического статуса онкологических больных пожилого и старческого возраста. В 2010 г. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) и Международное общество гериатрической онкологии (SIOG) разработали совместные рекомендации по лечению пациентов пожилого и старческого возраста [13]. В 2017 г. опубликовано коллективное руководство для врачей по онкогеронтологии, обобщающее многолетний опыт ученых и клиницистов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» [1]. В 2020 г. опубликованы Национальные рекомендации по выбору тактики лечения пожилых онкологических больных [14]. Оценка сопутствующих заболеваний, выявление отдельных гериатрических синдромов у больных пожилого возраста позволяют прогнозировать возможные риски осложнений, разработать индивидуальный план лечения, что способствует повышению безопасности различных методов лечения у пациентов старше 60 лет. Однако существующие методы оценки состояния онкологических больных пожилого и старческого возраста не объединены в единую систему, отсутствует адаптированная КГО статуса онкологических пациентов на основе гериатрических опросников. В настоящее время существует множество различных стратегий выбора тактики лечения этой категории больных, однако зачастую эта группа пациентов не получает достаточного объема лечения в связи с дискриминацией по возрасту [15]. Необходима адаптация гериатрической оценки больных онкологическими заболеваниями пожилого возраста, что позволит учитывать не только функциональный, но и гериатрический статус больных при разработке плана лечения больных с ЗНО старше 60 лет.

В настоящее время не оценена роль оценки и коррекции гериатрических синдромов (КГС) с целью проведения эффективной лекарственной терапии 1-й линии у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) в пожилом и старческом возрасте, основанных на использовании КГО. Существующие стратегии лечения не предполагают проведения мероприятий, направленных на коррекцию геронтологического профиля больного и оценку влияния этих мероприятий на переносимость и эффективность лечения пациентов пожилого и старческого возраста [16].

Все изложенное определило актуальность настоящего исследования, цель – повышение эффективности 1-й линии системного противоопухолевого лечения больных мКРР в пожилом и старческом возрасте на фоне оценки и коррекции геронтологического профиля.

Материалы и методы

В научно-квалификационное исследование включены сведения о 177 больных мКРР T1-4N1-2M1 (IV стадия), проходивших системную терапию 1-й линии на основе схемы FOLFOX-6 в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2015 по 2021 г. В проспективную группу КГС включены 59 больных мКРР, проходивших лечение в период с октября 2018 по февраль 2021 г. Из них 41 пациент старше 60 лет (медиана возраста составила 67,5 [60,3–72,5]) и 18 пациентов моложе 60 лет (медиана возраста – 55,0 [52,5–57,0]). В группу больных без КГС в соотношении 1:2 включены 118 однократно пролеченных больных мКРР с апреля 2015 по январь 2019 г. Из них в группе больных мКРР старше 60 лет средний возраст составил 65,07 [61,0–72,1], в группе моложе 60 лет – 52,3 [49,8–56,2]. В обеих группах больные сопоставимы по основным характеристикам: полу, возрасту, локализации первичной опухоли, локализации отдаленных метастазов, гистологическому типу опухоли, молекулярно-генетическим особенностям, проведенному системному лечению и коморбидности. Основная характеристика пациентов представлена в табл. 1, 2.

В группе коррекции (n=59) число женщин несколько преобладало над числом мужчин и составило 59,5 и 40,5% соответственно. В группе без коррекции (n=118) число мужчин составило 45,8%, женщин – 54,2%.

Таблица 1. Общая характеристика больных мКРП на фоне 1-й линии системной терапии
Table 1. The general characteristic of patients with metastatic colorectal cancer (mCR) against the background of the first-line systemic therapy

Фактор	Больные с коррекцией гериатрического статуса (n=59)	Больные без коррекции гериатрического статуса (n=118)
Пол, n (%)		
Мужской	24 (40,5)	54 (45,8)
Женский	35 (59,5)	64 (54,2)
Возраст		
>60	67,7 (6,097)	65,0 (4,036)
<60	53,7 (3,993)	52,8 (4,408)
Локализация опухоли, n (%)		
Правый фланг	15 (25,4)	31 (26,3)
Левый фланг	44 (74,6)	87 (73,7)
Локализация метастазов, n (%)		
Олигометастазы в печени	24 (40,7)	46 (39,0)
Олигометастазы в легких	3 (5,1)	7 (5,9)
Метастазы в отдаленных лимфатических узлах	2 (3,4)	3 (2,5)
Канцероматоз	2 (3,4)	4 (3,4)
Комбинированные метастазы	28 (47,4)	58 (49,2)
Гистологический тип опухоли, n (%)		
Аденокарцинома G1	37 (62,7)	29 (24,6)
G2	10 (16,9)	79 (66,9)
G3	7 (11,9)	9 (7,6)
Перстневидноклеточная	5 (8,5)	1 (0,9)
Молекулярно-генетическое исследование, n (%)		
KRAS	31 (52,5)	59 (50)
NRAS	3 (5,1)	8 (6,8)
BRAF	2 (3,4)	3 (2,5)
Дикий тип	16 (27,1)	30 (25,4)

Молекулярно-генетическое исследование выполнено у 152 (85,8%) больных. Мутация в гене *KRAS* определена у 90 (50,8%) пациентов, *NRAS* – у 11 (6,2%) больных, *BRAF* – у 5 (2,8%), дикий тип – у 46 (25,9%) пациентов.

Из 177 больных изолированные метастазы в печени выявлены у 70 (39,5%) больных, изолированные метастазы в легких – у 10 (5,6%) пациентов, метастазы в отдаленных лимфатических узлах – у 5 (2,8%) человек, канцероматоз – у 6 (3,4%), комбинированные метастазы – у 86 (48,6%) больных.

В рамках исследования всем больным проводилась 1-я линия терапии на основе схемы FOLFOX-6, комбинация с бевацизумабом проводилась 49 (27,7%) больным. Ранее получали адьювантную химиотерапию (ХТ) 11 (6,2%) больных.

При оценке статуса коморбидности более 3 сопутствующих заболеваний в группе коррекции выявлено у 13 (22,0%) пациентов, в группе без коррекции – у 38 (32,2%). Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил 26,6 кг/м² в группе с коррекцией, 25,8 кг/м² в группе без коррекции. В исследование включены больные со статусом ECOG (1–3 балла). Всего статус ECOG-1 – у 153 (86,4%) пациентов, ECOG-2 – у 21 (11,9%), ECOG-3 – у 3 (1,7%).

Контрольное обследование проводилось каждые 3 цикла системной терапии и включало оценку клинической эффективности 1-й линии терапии по критериям RECIST 1.1. Под объективным ответом (ОО) понимали полный или частичный регресс, оцененный по системе RECIST 1.1. Под клинически значимым ответом понимали полный регресс, частичный регресс и стабилизацию опухолевого процесса по системе RECIST 1.1. Оценка бессобытийной выживаемости (БСВ) проводилась от начала терапии до возникновения события (прогрессирование, тромбоэмболия легочной артерии, острая кишечная непроходимость, непереносимая токсичность, требующая отмены терапии или смены линии). Комплексное гериатрическое обследование также проводилось после каждого 3-го цикла ХТ.

Перед каждым введением проводилась оценка следующих параметров периферической крови: клинического анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной

формулы, биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин общий, прямой билирубин, креатинин, глюкоза), коагулограммы (1 раз в месяц). Инструментальные обследования: электрокардиограмма 1 раз в месяц, эхокардиограмма 1 раз в 3 мес, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием каждые 3 цикла ХТ, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография малого таза с внутривенным контрастированием каждые 3 цикла. В ряде случаев также выполнялись остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография головного мозга и позитронно-эмиссионная томография.

Проводилась оценка частоты встречаемости гериатрических синдромов в группе наблюдения старше 60 лет и 45–59 лет. Оценивалось влияние КГС на степень их выраженности. Оценка эффективности и токсичности 1-й линии терапии проведена у всех включенных в исследование пациентов. Проводился сравнительный анализ эффекта и токсичности 1-й линии системной терапии больных мКРП в группе наблюдения, в которой проводились оценка и КГС, и в группе контроля, где не оценивался геронтологический профиль и не проводились мероприятия по его коррекции. Проводилась оценка влияния пола, возраста, схемы лечения, редукции доз, коррекции гериатрического статуса на ОО, БСВ, частоту возникновения гематологической и негематологической токсичности.

Решение вопроса о необходимости редукции доз препаратов больным, включенным в группу с коррекцией, принималось на основании адаптированного гериатрического опросника в зависимости от количества набранных баллов.

Всем пациентам, включенным в группу с коррекцией гериатрического статуса, независимо от возраста проводилась КГО по балльной системе с целью выявления гериатрических синдромов у больных мКРП, в том числе для оценки риска развития синдрома старческой астении. Для гериатрического обследования нами использовались наиболее удобные шкалы, рекомендованные к использованию SIOG (2015 г.), ESMO

Таблица 2. Коморбидный статус больных мКРП на фоне 1-й линии системной терапии
Table 2. Comorbid status of mCR patients against the background of the first-line systemic therapy

Коморбидность	Больные с коррекцией гериатрического статуса (n=59)	Больные без коррекции гериатрического статуса (n=118)
Артериальная гипертензия, n (%)	29 (45,7)	65 (55,1)
ИБС, n (%)	15 (25,4)	41 (34,7)
ХСН, n (%)	1 (1,7)	13 (11,0)
Сахарный диабет, n (%)	11 (18,6)	42 (35,5)
Остеоартроз, n (%)	5 (8,5)	18 (15,2)
Ревматоидный артрит, n (%)	2 (3,4)	1 (0,84)
Бронхиальная астма, n (%)	4 (6,8)	2 (1,7)
ХОБЛ, n (%)	5 (8,5)	10 (8,4)
Анемия, n (%)	27 (45,7)	64 (54,2)
Язвенная болезнь, n (%)	18 (30,5)	30 (25,4)
≥3 сопутствующих заболеваний, n (%)	13 (22,0)	38 (32,2)
<3 сопутствующих заболеваний, n (%)	46 (77,9)	80 (67,8)
ЕСОГ, n (%)	1 – 52 (88,1) 2 – 6 (10,2) 3 – 1 (1,7)	1 – 101 (85,6) 2 – 15 (12,7) 3 – 2 (1,7)
ИМТ (среднее значение)	26,6	25,8

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 3. Распространенность основных клинических гериатрических синдромов у больных мКРП в зависимости от возраста
Table 3. The prevalence of major clinical geriatric syndromes in patients with mCR depending on age

Гериатрический синдром, n (%)	45–59 лет (n=18)	60+ (n=41)	p
Когнитивные нарушения	8 (44,4)	18 (43,9)	>0,05
Депрессия	2 (11,1)	4 (9,8)	>0,05
Зависимость от посторонней помощи	8 (44,4)	19 (46,3)	>0,05
Мальнутриция	4 (22,2)	8 (19,5)	>0,05
Нарушение мочеиспускания	3 (16,6)	11 (26,8)	<0,05
Нарушение дефекации	10 (55,5)	22 (53,6)	>0,05
Болевой синдром	3 (16,6)	18 (43,9)	<0,05

(2015 г.), Национальной всеобщей онкологической сетью – NCCN (2020 г.) и Минздравом России (2019 г.):

- Краткая шкала психического статуса MMSE.
- Тест рисования часов (CDT).
- Гериатрическая шкала депрессии (GDS).
- Активность повседневной жизни (ADL).
- Повседневная инструментальная активность (IADL).
- Краткая шкала оценки питания (MNA).
- Способность выполнения основных функций.
- Визуально-аналоговая шкала.

Все пациенты находились под наблюдением мультидисциплинарной команды с участием врача-онколога, терапевта, невролога, гастроэнтеролога, клинического психолога и врача лечебной физкультуры (ЛФК). На базе отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» по результатам КГО проводились следующие мероприятия с целью КГС: нутритивная поддержка; ЛФК (групповые и индивидуальные занятия); физические методы (магнитотерапия и магнитолазерная терапия; лечение недержания органов мочеполовой системы при помощи терапии с использованием биологической обратной связи).

Больным с выявленной недостаточностью питания проводились: нутритивная поддержка с использованием специализированных питательных смесей, коррекция питьевого режима, профилактика и лечение тошноты, рвоты и диареи, поддерживающая и сопроводительная терапия в полном объеме с учетом рекомендаций RUSSCO.

В качестве методов лечения психологических расстройств, в том числе депрессии и деменции, использовались: исключение социальной изоляции и чувства одиночества; лечение болевого синдрома; лечение соматической патологии, перевод ее в стадию компенсации; ревизия лекарственной терапии: β-адренорекцепторы, бензодиазепины, леводопа, опиаты, стероиды; методы психотерапии; поведенческая терапия; индивидуаль-

ные и групповые занятия с клиническим психологом, психотерапевтом, эрготерапевтом; школа пациентов.

Всем больным мКРП в рамках нашего исследования на базе отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» проводились занятия ЛФК как очно, так и дистанционно. Основные методы ЛФК включали: упражнения, направленные на укрепление различных групп мышц; упражнения, усиливающие выносливость организма (велотренажер, мини-степпер, ходьба), и гимнастику (упражнения на координацию и растяжку); 2,5 ч умеренной физической активности в неделю. Пациентам рекомендовалось распределять это время как угодно (но не одномоментно) – например, по 30 мин непрерывных занятий в день или ежедневные 3 десятиминутки.

Результаты

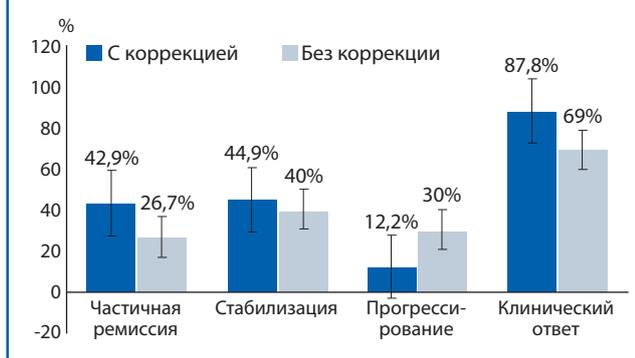
Частота встречаемости гериатрических синдромов в зависимости от возраста. Оценка частоты встречаемости гериатрических синдромов проводилась в группе с КГС, в которую вошли 59 больных мКРП пожилого и среднего возраста, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2018 по 2021 гг. Средний возраст в группе старше 60 лет составил 67,7 (6,097), в группе моложе 60 лет – 53,7 (3,993).

Частота распространенности основных клинических гериатрических синдромов у больных мКРП представлена в табл. 3.

По результатам КГО, выполненной до начала системного лечения и КГС, больные старше 60 лет чаще страдают артериальной гипертензией (60,9%) по сравнению с больными среднего возраста (22,2%). В обеих группах наблюдаются снижение инструментальной активности, легкая зависимость от посторонней помощи, схожие показатели психического статуса.

Среди больных среднего и пожилого возраста не выявлено статистически значимых отличий по частоте встречаемости таких гериатрических синдромов, как когнитивные наруше-

Рис. 1. Объективный и клинически значимый ответ на 1-ю линию системной терапии на основе схемы FOLFOX-6 в зависимости от проведения коррекции гериатрического статуса (n=128).
Fig. 1. The objective and clinically significant response to the first-line systemic therapy based on FOLFOX-6 regimen, depending on the correction of geriatric status (n=128).



ния, депрессия, зависимость от посторонней помощи, мальнутриция и нарушение дефекации ($p>0,05$). Статистически значимые отличия выявлены по частоте встречаемости болевого синдрома и нарушению мочеиспускания ($p<0,05$). Болевой синдром чаще испытывают больные мКРР старше 60 лет – 18 (43,9%) больных по сравнению с группой пациентов среднего возраста – 3 (16,6%). Нарушение мочеиспускания также более характерно для больных пожилого возраста и встречалось у 11 (26,8%) пациентов по сравнению со средним возрастом 3 (16,6%).

Влияние коррекции гериатрического статуса на показатели КГО. Коррекция гериатрического статуса способствует улучшению показателей по шкале физической активности: 100% пациентов ежедневно занимались физической активностью, тогда как до начала проведения КГС 33,3% больных старше 60 лет и 61,1% среднего возраста занимались физической активностью 2–3 раза в неделю.

На фоне КГС нормализовались показатели нутритивного статуса по краткой шкале оценки питания MNA: до КГС у больных наблюдался синдром мальнутриции (по шкале $MNA \leq 23,5$ балла), на фоне нутритивной поддержки данный показатель в среднем повысился до 25,0 балла, что соответствует отсутствию недостаточности питания.

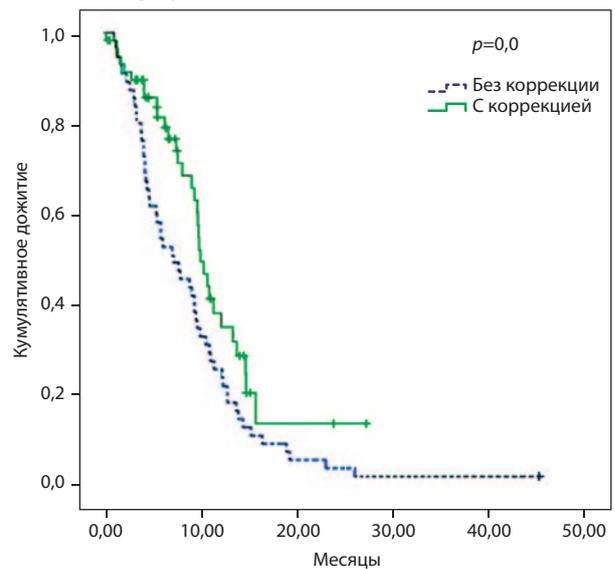
Проведение КГС способствовало снижению болевого синдрома у больных мКРР независимо от возраста, до начала КГС хроническую боль регулярно испытывали 18,2% больных старше 60 лет после проведения мероприятий по КГС 5,2%. Пациенты среднего возраста до КГС иногда испытывали болевой синдром в 16,7% случаев, после КГС показатель снизился до 8,3%.

Таким образом, КГС независимо от возраста способствует улучшению качества жизни больных мКРР на фоне 1-й линии системной терапии, выражающегося в снижении болевого синдрома, повышении физической активности, отсутствии недостаточности питания.

Влияние КГС на токсический профиль 1-й линии системной терапии. Клиническая эффективность КГС у больных мКРР также оценивалась по частоте возникновения гематологических и негематологических осложнений в группе с КГС (n=59) по сравнению с группой без КГС (n=118). Гематологическая токсичность на фоне проведения системного противоопухолевого лечения на основе схемы FOLFOX-6 менее выражена у пациентов, прошедших оценку и КГС, по сравнению с группой без коррекции, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2015 по 2018 г., на основании статуса ECOG и индекса Карновского.

У больных старше 60 лет и среднего возраста на фоне коррекции нейтропения отсутствовала у 80,5 и 50% больных соответственно, без коррекции – 35,7 и 66,7%. Нейтропения 1-й степени в 2 раза чаще встречалась у больных старше 60 лет без коррекции – 39,3%, с коррекцией – в 17,1% случаев. У больных среднего возраста с коррекцией этот показатель выше – 50% по сравнению с 7,4% без коррекции. Нейтропения 2-й степени встречалась в 2,4% у больных старше

Рис. 2. БСВ больных мКРР в группе с коррекцией (n=59) и группе без коррекции (n=118).
Fig. 2. Event free survival (EFS) for patients with mCR in the group with correction (n=59) and in the group without correction (n=118).



Группа	С коррекцией	Без коррекции
n	59	118
БСВ (мес)	9,9	7,2
95% ДИ	(8,84–11,08)	(4,15–10,24)
$p=0,02$		

Примечание. Здесь и далее в рис. 3: ДИ – доверительный интервал.

60 лет с коррекцией и 14,3% – без коррекции. В группе среднего возраста на фоне коррекции нейтропения 2-й степени не встречалась, без коррекции возникла в 11,1% случаев. Нейтропения 3-й степени отсутствовала в группе с коррекцией в обоих возрастах, без коррекции составила 10,7 и 14,8% для пожилого и среднего возраста соответственно. Нейропатия 1-й степени встречалась реже у больных старше 60 лет на фоне коррекции 12,2%, у больных без коррекции – 14,2%; нейропатия 2-й степени на фоне коррекции не наблюдалась ($p<0,05$). Гепатотоксичность выше у больных пожилого возраста без коррекции: 1-я степень – 35,7%, 2-я степень – 7,1%, 3-я степень – 4%; на фоне коррекции у больных старше 60 лет выявлена гепатотоксичность только 1-й степени – 2,4% ($p<0,05$).

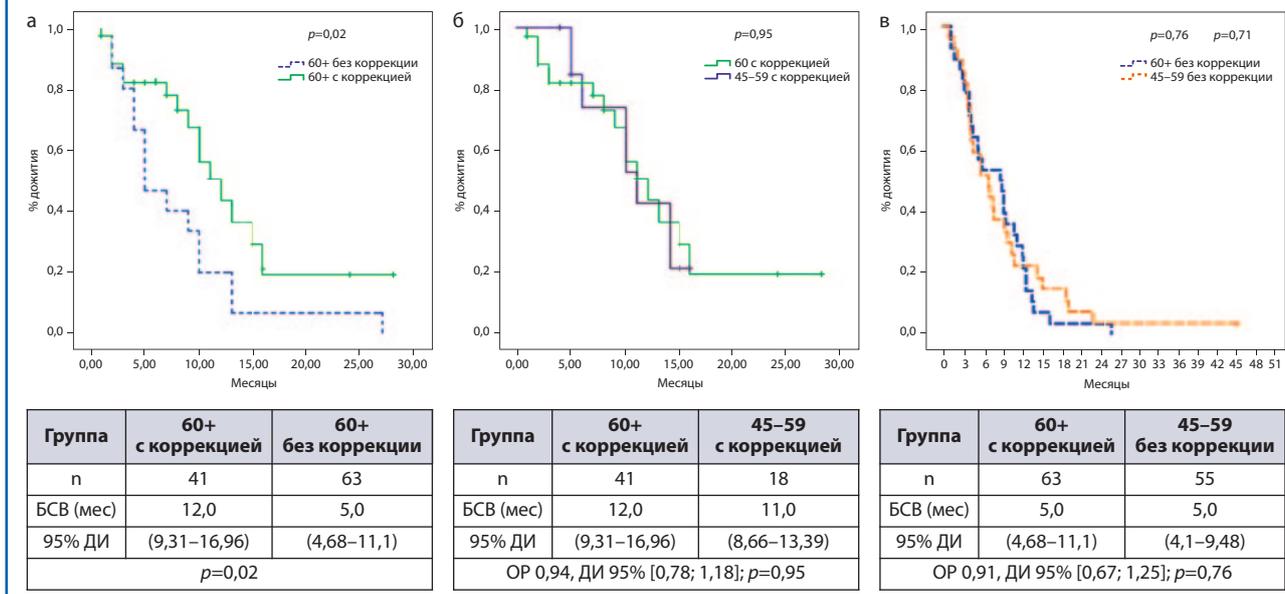
Влияние КГС на эффективность 1-й линии системной терапии. Коррекция гериатрического статуса оказывает статистически значимое влияние на ОО у больных старше 60 лет на фоне 1-й линии системной терапии на основе схемы FOLFOX-6 ($p<0,01$). В группе 60+ с КГС: стабилизация – 35,3%, частичный регресс – 50%, прогрессирование – 14,7%; в группе 60+ без КГС: стабилизация – 53,3%, частичный регресс – 20%, прогрессирование – 20%.

Независимо от возраста у больных мКРР на фоне на фоне 1-й линии системной терапии на основе схемы FOLFOX-6 коррекция гериатрического статуса достоверно улучшает показатели ОО ($p<0,01$) и клинически значимого ответа ($p<0,05$); рис. 1.

Также КГС у больных мКРР, получающих 1-ю линию системной терапии на основе схемы FOLFOX-6, позволила достоверно чаще выполнить резекцию изолированных метастазов в печени (20,4%) по сравнению с группой без коррекции (3,3%), $p<0,05$.

Анализ влияния коррекции гериатрического статуса на БСВ. В рамках исследования проведены оценка и анализ БСВ больных мКРР на фоне 1-й линии терапии в сочетании с КГС. За событие принято считать прогрессирование заболевания, или возникновение таких осложнений, как тромбоэмболия легочной артерии и острая кишечная непроходимость, или непе-

Рис. 3. БСВ у больных мКРП на фоне 1-й линии терапии в зависимости от возраста и коррекции гериатрического статуса.
Fig. 3. EFS for patients with mCR on the background of the first-line therapy depending on age and the correction of geriatric status.



реносимую токсичность, требующую смены линии или отмены терапии. КГС достоверно улучшает БСВ больных мКРП ($p=0,02$); рис. 2.

Различия БСВ в зависимости от возраста и коррекции гериатрического статуса (рис. 3).

Таким образом, КГС позволяет улучшить показатели БСВ у больных старше 60 лет ($p=0,02$): медиана БСВ больных пожилого возраста в группе с коррекцией составила 12,0 [9,31–16,96], а в группе без коррекции – 5,0 [4,68–11,1]; рис. 3, а. В группе больных с коррекцией возраст не оказывал значимого влияния на БСВ ($p=0,95$): медиана составила 12,0 [9,31–16,96] и 11,0 [8,66–13,39] соответственно для пожилого и среднего возраста (рис. 3, б). В группе без коррекции пациенты пожилого и среднего возраста медиана БСВ низкая и составила 5,0 мес в обеих группах (рис. 3, в).

Следовательно, оценка и КГС позволяют увеличить медиану БСВ больных мКРП независимо от возраста.

Обсуждение

Пожилые люди часто находятся в невыгодной ситуации. Их крайне редко приглашают стать участниками клинических испытаний лекарств и новых способов лечения из-за распространённого убеждения, что они переносят терапию хуже, чем молодые. L. Decoster и соавт. [15] обнаружили, что пожилой возраст пациента и клиническое представление врача повлияли на выбор тактики лечения у 45% пожилых пациентов, тогда как проведение КГО изменило выбор тактики лечения только в 5,0%, включая как уменьшение интенсивности терапии, так и увеличение интенсивности терапии или назначение стандартной терапии вместо редукции доз. Комплексное гериатрическое обследование онкологических больных также позволило оптимизировать предварительную оценку пациентов и выявить проблемы, требующих гериатрического вмешательства.

На конгрессе Американского общества клинической онкологии 2020 г. представлены результаты 3 рандомизированных исследований по использованию КГО в клинической практике врачей-онкологов и влиянию результатов КГО на тактику ведения пожилых онкологических больных [18]. В исследовании GAP-70 исследователи из Университета Рочестера проанализировали влияние результатов КГО на выбор тактики лечения, токсический профиль системной терапии и общую выживаемость. Проводился анализ 718 больных с III и IV стадией ЗНО желудочно-кишечного тракта ≥ 70 лет, 349 пациентам проводилась КГО, 369 без КГО. Нежелательные явления 3–5-й степени наблюдались в 50% случаев в группе больных с КГО против 71% без КГО (относительный риск – ОР 0,74;

$p<0,0$). Это объясняется тем, что больным в группе с КГО значительно чаще выполнялась редукция доз препаратов – 49% против 35% без КГО ($p=0,016$). Однако, несмотря на снижение дозы, статистически значимых отличий в 6-месячной ОВ не наблюдалось – 71% с КГО против 74% без КГО ($p=0,33$), что означает, что проведение КГО привело к снижению токсичности, не влияя на выживаемость [17].

В исследовании GAIN изучалось влияние КГО и работы мультидисциплинарной команды на токсический профиль лечения больных со ЗНО и возможность пройти полный курс лечения, а также обращение за неотложной помощью и экстренные госпитализации. В исследование включены 620 пациентов ≥ 65 лет с солидными опухолями (любой стадии), начинающие новую линию ХТ, 413 пациентам проводилась КГО и наблюдение мультидисциплинарной командой, 207 – не проводилась. Токсичность ХТ 3–5-й степени наблюдалась в 50% в группе с КГО против 60% без КГО ($p=0,02$). 70% с КГО прошли полный курс лечения, в группе без КГО 59% ($p<0,01$). Не обнаружено статистически значимых различий между группами в отношении экстренных госпитализаций и обращений за неотложной помощью [19].

Третьим стало исследование INTEGRATE, в котором изучали влияние работы тандема гериатра и врача-онколога на качество жизни пожилых людей с ЗНО или лимфомой, начинающих новую линию лечения, включая таргетную терапию. В исследование включались больные ≥ 70 лет, 76 пациентам проводилась КГО и специализированные вмешательства, включая поддерживающую терапию, физические упражнения, лечение сопутствующих заболеваний и коррекцию полипрагмазии, 78 больных рандомизированы в группу контроля. Первичная точка исследования – оценка качества жизни, умеренное с использованием индекса функциональности пожилых людей (ELFI), который разработан и подтвержден авторами исследования. Через 24 нед наблюдения пациенты в группе с КГО имели лучшие показатели качества жизни ELFI, чем пациенты без КГО (73,1 против 64,6; $p=0,04$) [20].

Однако существующие исследования состояния онкологических больных пожилого и старческого возраста не оценивали влияние проведения мероприятий, направленных на коррекцию геронтологического профиля больного на переносимость и эффективность лечения пациентов пожилого и старческого возраста. Результаты нашего исследования демонстрируют клиническую пользу проведения оценки и КГС, выражающуюся в повышении эффективности 1-й линии системной терапии больных мКРП пожилого и старческого возраста.

Заключение

С целью повышения эффективности лечения больных мКРР в клинической практике врачей-онкологов целесообразно проводить комплексное гериатрическое обследование, альтернативой которого в рутинной клинической практике может служить адаптированный гериатрический опросник.

Мультидисциплинарный подход в разработке индивидуально-оптимального плана лечения данной группы больных позволяет полноценно оценить функциональный и гериатрический статус пациентов старше 60 лет, что дает возможность прогнозировать осложнения в процессе комплексного лечения; модифицировать лечение с целью уменьшения факторов риска неблагоприятных исходов;

осуществлять отбор пациентов на специализированное лечение с использованием стандартных схем; принимать решение относительно необходимых мероприятий по коррекции гериатрического статуса и повысить эффективность 1-й линии системной терапии у больных мКРР пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest. The study was conducted without sponsorship.

Литература/References

1. Онкогеронтология: руководство для врачей. Под ред. Анисимова В.Н., Беляева А.М. СПб.: Вопросы онкологии, 2017 [Oncogerontology: A guide for doctors. Eds. Anisimov VN, Belyaev AM. Saint Petersburg: Questions of Oncology, 2017 (in Russian)].
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020). World Population Ageing 2019 (ST/ESA/SER/A/444).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shahzadova AO. State of cancer care in Russian Federation in 2019. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (in Russian)].
4. Available at: <https://gco.iarc.fr/> (GLOBOCAN, 2020).
5. Yu M, Hazelton WD, Luebeck GE, Grady WM. Epigenetic Aging: More Than Just a Clock When It Comes to Cancer. *Cancer Res* 2020; 80 (3): 367–74. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0924
6. Magnuson A, Sattar S, Nightingale G, et al. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults With Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; 39: 96–109. DOI: 10.1200/EDBK_237641
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Переводчиковой Н.И., Горбуновой В.А. 4-е изд. расшир. и доп. М.: Практическая медицина, 2018 [Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. Eds. Perovodchikova NI, Gorbunova VA. 4th ed. expanded and supplemented. Moscow: Practical Medicine, 2018 (in Russian)].
8. Горелик С.Г. Синдром старческой астении и гериатрические синдромы у возрастных пациентов хирургического профиля. Современные проблемы науки и образования. 2015; 2. Режим доступа: www.science-education.ru/122-17283. Ссылка активна на 29.01.2021 [Gorelik SG. The Syndrome of senile asthenia and geriatric syndromes in elderly patients of a surgical profile. Modern problems of science and education. 2015; 2. Available at: www.science-education.ru/122-17283. Accessed: 29.01.2021 (in Russian)].
9. Jayani RV, Magnuson AM, Sun CL, et al. Association between a cognitive screening test and severe chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2020; 11 (2): 284–9. DOI: 10.1016/j.jgo.2019.10.004
10. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in older person: practical approach. *Oncologist* 2000; 5 (3): 224–37. DOI: 10.1634/theoncologist.5-3-224
11. Gironés Sarríó R, Antonio Rebollo M, Molina Garrido MJ, et al. Spanish Working Group on Geriatric Oncology of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). General recommendations paper on the management of older patients with cancer: the SEOM geriatric oncology task force's position statement. *Clin Transl Oncol* 2018; 20 (10): 1246–51. DOI: 10.1007/s12094-018-1856-x
12. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (2): 494–502. DOI: 10.1634/theoncologist.5-3-224
13. Hurria A. Senior adult oncology, version 2.2014. *J Natl Compr Cancer Netw* 2014; 12: 82–126. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0009
14. NCCN Older Adult Oncology Guidelines Version 1.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx Accessed: 15.01.2021
15. Decoster L, Vanacker L, Kenis C, et al. Relevance of Geriatric Assessment in Older Patients With Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16 (3): 221–9. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.07.010
16. Farrington N, Richardson A, Bridges J. Interventions for older people having cancer treatment: A scoping review. *J Geriatr Oncol* 2020; 11 (5): 769–83. DOI: 10.1016/j.jgo.2019.09.015
17. Soto-Perez-de-Celis E, Aapro M, Muss H. ASCO 2020: The Geriatric Assessment Comes of Age. *Oncologist* 2020; 25 (11): 909–12. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0804
18. Mobile SG, Mohamed MR, Culakova E, et al. A geriatric assessment (GA) intervention to reduce treatment toxicity in older patients with advanced cancer: A University of Rochester Cancer Center NCI community oncology research program cluster randomized clinical trial (CRCT). *J Clin Oncol* 2020; 38: 12009a. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.12009
19. Li D, Sun CL, Kim H, et al. Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 12010a. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.12010
20. Soo WK, King M, Pope A, et al. Elderly Functional Index (ELFI): Validation of a self-reported measure of functional status in cancer patients. *J Clin Oncol* 2020; 38: e19126a. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e19126

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы

Т.С. Дикова¹, А.Ю. Зацепина¹, Д.С. Федоринов², В.К. Лядов^{3,4}

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

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

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению количества исследований, посвященных анализу влияния состава тела пациента на результаты лечения опухолей органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным российских и зарубежных авторов саркопения (истощение скелетной мускулатуры), саркопеническое ожирение (СО) и миостеатоз оказывают негативное влияние на результаты хирургического и лекарственного лечения этой группы пациентов. В обзоре подробно освещены как методические аспекты анализа саркопении, СО и миостеатоза, так и накопленные в мировой литературе сведения о клиническом значении вышеуказанных изменений. На наглядных примерах показаны различия между используемыми диагностическими критериями, которые приводят к значительной гетерогенности исследований. Особенно затруднительным представляется сравнительный анализ результатов работ европейских и азиатских исследователей, поскольку пороговые значения дефицита скелетной мускулатуры и ожирения, по-видимому, принципиально различны у пациентов различной этнической принадлежности. Проведен отдельный анализ влияния саркопении, СО и миостеатоза на частоту послеоперационных осложнений и отдаленную выживаемость больных с опухолями ЖКТ. Отдельно рассмотрена связь изменений состава тела с дозолимитирующей токсичностью лекарственной терапии. Повышение осведомленности врачей-клиницистов о высокой распространенности вышеуказанных состояний имеет ключевое значение для разработки мер профилактики, а также коррекции лечения пациентов с опухолями ЖКТ.

Ключевые слова: кахексия, саркопения, ожирение, миостеатоз, рак, желудочно-кишечный тракт

Для цитирования: Дикова Т.С., Зацепина А.Ю., Федоринов Д.С., Лядов В.К. Саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 141–147. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200715

REVIEW

Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatosis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: review

Tatyana S. Dikova¹, Alina Yu. Zatssepina¹, Denis S. Fedorinov², Vladimir K. Lyadov^{3,4}

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

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

³Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

⁴City Clinical Oncological Hospital №1, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Дикова Татьяна Сергеевна – студентка ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; SPIN-код: 7597-3600

Зацепина Алина Юрьевна – студентка ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zatssepina.alina@gmail.com; SPIN-код: 8495-8418

Федоринов Денис Сергеевич – ст. лаборант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Deni_fe@mail.com; SPIN-код: 1079-8460

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. онкологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

Tatyana S. Dikova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; SPIN code: 7597-3600

Alina Yu. Zatssepina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zatssepina.alina@gmail.com; SPIN code: 8495-8418

Denis S. Fedorinov – Senior Laboratory Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: Deni_fe@mail.com; SPIN code: 1079-8460

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN code: 5385-7889

Abstract

Over the past decade, there has been a noticeable increase in the number of publications devoted to the analysis of body composition in the treatment of gastrointestinal malignancies. Sarcopenia (skeletal muscle depletion), sarcopenic obesity and myosteatosis are shown to have a negative impact on the results of surgical and chemotherapeutic treatment of patients with gastrointestinal tumors. The review presents in detail data on clinical value of sarcopenia, sarcopenic obesity and myosteatosis along with methodological aspects of body composition analysis. Different cut-offs and diagnostic criteria exist between “Western” and “Eastern” patient populations which makes any comparison or meta-analysis not possible right now. The review presents data from Russian and foreign studies on the influence of body composition on postoperative outcomes and survival in patients with gastrointestinal tumors. The article also discusses the influence of body composition on dose-limiting toxicity of chemotherapy. We aimed at raising awareness of clinicians regarding the high prevalence of cancer cachexia and, precisely, sarcopenia, sarcopenic obesity and myosteatosis in patients with GI tract tumors. Deeper understanding of these syndromes is the key to developing measures for prevention as well as correcting the treatment of patients with gastrointestinal tumors.

Keywords: cachexia, sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatosis, cancer, gastro-intestinal tract

For citation: Dikova TS, Zatssepina AY, Fedorinov DS, Lyadov VK. Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatosis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: review. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 141–147. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200715

Введение

Опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – желудка, поджелудочной железы, печени, толстой кишки – являются одними из наиболее неблагоприятных по прогнозу солидных новообразований. На них приходится немногим более 20% всех случаев заболеваемости, но более 30% всех летальных исходов от онкологических заболеваний в мире и Российской Федерации [1, 2]. Важной причиной неблагоприятных исходов лечения служит высокий показатель запущенности. Так, в 2017 г. в нашей стране местно-распространенные и метастатические формы опухолей ЖКТ (III–IV стадии) выявлялись в диапазоне от 48% для рака прямой кишки до 86% для опухолей печени и внутрипеченочных желчных протоков, что в абсолютных цифрах составляет около 100 тыс. вновь заболевших пациентов ежегодно. Кроме того, заболеваемость раком толстой кишки стремительно растет.

Показано, что более чем у 1/2 пациентов с распространенными опухолями ЖКТ на момент начала лечения выявляется саркопения, или истощение скелетной мускулатуры, что объясняется сочетанием алиментарного дефицита и перестройки метаболизма пациента на фоне выделения опухолевыми клетками провоспалительных цитокинов [3]. Также клиническое значение имеют объем жировой ткани (для липофильных лекарственных) и наличие миостеатоза, т.е. избыточного накопления жировой ткани в скелетных мышцах. Например, при анализе результатов лечения 1395 пациентов, больных раком молочной железы, установлено, что большая масса мускулатуры (отсутствие саркопии) способствует снижению числа гематологических токсических реакций, в то время как висцеральное ожирение и миостеатоз ассоциированы с повышенной частотой низкой дозоинтенсивности и увеличением на 30% риска смерти [4].

Учитывая высокую распространенность опухолей органов ЖКТ и неблагоприятный прогноз для жизни многих страдающих ими пациентов, представляется актуальным поиск удобных для применения в клинической практике прогностических и предикторных факторов. Такие характерные для онкологических пациентов явления, как саркопения, саркопеническое ожирение (СО), миостеатоз, не требуют трудоемкого и дорогостоящего анализа и могут быть выявлены при компьютерной томографии (КТ). В этой связи нами проведен обзор отечественной и мировой литературы, посвященный анализу корреляционных связей между наличием вышеуказанных изменений у пациентов с опухолями органов ЖКТ и такими показателями, как общая выживаемость (ОВ), наличие послеоперационных осложнений и летальных исходов, частота развития клинически значимых токсических реакций при проведении химиотерапии.

Современное определение и диагностика раковой кахексии, саркопии, СО и миостеатоза

Кахексию традиционно рассматривают в качестве одного из ведущих механизмов развития осложнений и смерти у пациентов, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями,

включая ВИЧ, хроническую обструктивную болезнь легких, застойную сердечную недостаточность, цирроз печени и, безусловно, злокачественные опухоли. По различным оценкам, на момент смерти кахексию выявляют у 40–80% онкологических пациентов [5, 6].

В 2011 г. предложено международное консенсусное определение, в соответствии с которым раковая кахексия представляет собой многофакторный синдром, характеризующийся прогрессирующим снижением массы мышечной ткани (без или с уменьшением массы жировой ткани), которое не удается полностью купировать при проведении стандартной нутриционной поддержки, что приводит к прогрессирующему развитию функциональных нарушений [7]. Существуют различные диагностические подходы к определению раковой кахексии, однако валидированными на крупной когорте пациентов с распространенными формами рака являются только критерии Европейской группы по исследованию паллиативной помощи (EPCRC), в соответствии с которыми наличие кахексии подтверждается при снижении массы тела на 5% и более от постоянной величины в течение последних 6 мес (при отсутствии голодания), либо прогрессирующем снижении массы тела на 2% и более от исходного показателя при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 20 кг/м², либо наличии саркопии и снижения массы тела на 2% и более от исходной величины [8]. Следует подчеркнуть, что как определение, так и диагностические критерии указывают на важную роль истощения скелетной мускулатуры, или саркопии, в патогенезе кахексии у онкологических пациентов.

В 2018 г. Европейская группа по изучению саркопии у пожилых (EWGSO2) определила саркопию как прогрессирующее генерализованное расстройство функции скелетной мускулатуры, которое повышает вероятность падений, переломов, нетрудоспособности и смерти [9]. При этом снижение мышечной силы служит первичным диагностическим критерием, позволяющим установить высокую вероятность наличия саркопии. Для того чтобы подтвердить наличие саркопии, используются 2 дополнительных критерия: уменьшение массы или функции скелетных мышц либо снижение толерантности к физической нагрузке.

СО – сочетание истощения скелетной мускулатуры и ожирения. По данным ВОЗ, в 2016 г. в мире лишний вес выявлен почти у 2 млрд людей старше 18 лет (ИМТ 25–29,9 кг/м²), при этом более чем у 650 млн диагностировано ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) [10]. Диагностика саркопии у пациентов с ожирением может быть затруднена в связи с меньшей распространенностью врачей. В то же время существует ряд исследований, подтверждающих неблагоприятное прогностическое значение СО у онкологических пациентов [11, 12].

Для диагностики саркопии и других изменений состава тела пациентов используются различные методики [9]. В частности, оптимальным методом измерения мышечной силы считается применение портативного динамометра. При этом сила захвата < 27 кг у мужчин и < 16 кг у женщин свидетельствует о снижении мышечной силы [13]. Альтернативой при отсутствии или невозможности использования динамометра является тест

на подъем со стула. Исследование требует измерения времени, необходимого пациенту для того, чтобы 5 раз подняться со стула без использования рук (показатель 15 с и более позволяет судить о снижении мышечной силы) [14]. Толерантность к физической нагрузке обычно измеряют по скорости ходьбы на расстояние 4 м либо по дистанции, проходимой пациентом за 6 мин (6-минутный тест ходьбы) [15].

Для оценки массы мышечной ткани возможно применение целого ряда методов: антропометрии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, биоимпедансометрии, КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ). В то же время для первых трех методик характерны недостаточная точность или необходимость в специализированном оборудовании. У онкологических пациентов ведущую роль в диагностике нарушений состава тела играют КТ и МРТ, поскольку эти методики рутинно используются для стадирования и оценки динамики заболевания, а также позволяют с высокой точностью измерять площадь и плотность скелетной мускулатуры на различных уровнях.

М. Mourtzakis и соавт. (2008 г.) [16] при исследовании группы пациентов с распространенным колоректальным и немелкоклеточным раком легкого показали сильную корреляционную связь между результатами измерения площади скелетной мускулатуры и жировой ткани на уровне позвонка L3 и общим объемом скелетной мускулатуры тела. Авторами предложена наиболее распространенная на сегодняшний день методика оценки состава тела при помощи КТ. Вначале по аксиальному срезу, выполненному на уровне тела 3-го поясничного позвонка (L3), вручную или с помощью специализированного программного обеспечения определяется площадь поперечно-полосатой мышечной ткани (см^2). Диапазон единиц Хаунсфилда (НУ) для скелетных мышц составляет от 150 до 29 НУ. Отношение полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне позвонка L3 к квадрату роста пациента является скелетно-мышечным индексом (СМИ). Пороговыми значениями СМИ, ниже которых состояние расценивается как саркопения, считают $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин [17]. Ряд исследований также демонстрирует, что пороговые значения для саркопении в значительной мере различаются у европейской и азиатской популяций, и, следовательно, определение нарушений состава тела у онкологических пациентов должно обязательно проводиться с учетом данного факта [18–20].

Наконец, термином «миостеатоз» обозначают инфильтрацию мышечной ткани меж- и внутримышечным жиром, которая приводит к снижению мышечной массы и функции [21–23]. Наличие миостеатоза определяется по сниженной рентгенологической плотности скелетных мышц (skeletal muscle radiodensity – SMR). Для выявления миостеатоза преимущественно используется анализ поперечного среза КТ на уровне L3 с учетом показателя единиц Хаунсфилда от -190 до -30 НУ для подкожной и внутримышечной жировой ткани. В большинстве исследований миостеатоз определяли как плотность поясничных мышц на уровне L3 <41 НУ для пациентов с ИМТ <25 $\text{кг}/\text{м}^2$ и <33 НУ для ИМТ $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ [24–26]. Существуют и другие пороговые значения: например, в исследовании М. Srpсic и соавт. [27] использовали значения <30,9 НУ для мужчин и <24,8 НУ для женщин, а С. Stretch и соавт. [28] определяли миостеатоз вне зависимости от пола как плотность мышц <30 НУ. D. van Dijk и соавт. [29] изучали возможность определения миостеатоза с использованием МРТ по динамике интенсивности сигнала от мышц и показали, что точность данной методики сопоставима с результатами оценки по данным КТ.

Саркопения как предиктор развития послеоперационных осложнений и низкой выживаемости при опухолях ЖКТ

Систематический обзор, проведенный F. Ramoukdjian и соавт. [30], позволил обобщить результаты 35 наблюдательных и интервенционных исследований с участием 6894 онкологических пациентов, посвященных диагностике саркопении с помощью КТ, МРТ, биоимпедансного анализа или абсорбциометрии. Саркопения выявлена у 38,6% пациентов, наиболее часто при раке пищевода и немелкоклеточном раке

легкого. Установлена статистически значимая и независимая связь саркопении с развитием послеоперационных осложнений, токсичности химиотерапии и низкой выживаемостью.

Несмотря на наличие методологических трудностей, связанных с различными подходами к диагностике саркопении, в целом ряде исследований показано наличие устойчивой связи между истощением скелетных мышц и развитием послеоперационных осложнений, а также низкой ОВ пациентов с опухолями ЖКТ (табл. 1).

Всего среди 13 представленных в табл. 1 исследований 5 проведены в Азии (Япония – 3, Китай – 2), 6 – в Европе (Нидерланды – 4, Франция – 1, Англия – 1) и 2 – в США [31–43]. Биоимпедансный анализ использован для диагностики саркопении в единственном исследовании из Японии [31]. В остальных исследованиях саркопению определяли при анализе КТ на уровне L3 по площади скелетной мускулатуры либо поясничной мышцы. При этом пороговые значения для диагностики саркопении существенно отличались. Кроме того, в двух исследованиях из Китая авторы дополнительно оценивали мышечную силу и/или толерантность к физической нагрузке, что целесообразно с точки зрения современного представления о саркопении [33, 34].

Наряду с вышеприведенными работами имеются исследования с менее значимыми с точки зрения достоверности связи между наличием саркопении и исходами лечения результатами. Так, в работе В.К. Лядова и соавт. [44] анализ результатов хирургического лечения 113 пациентов с местно-распространенным раком толстой кишки позволил установить наличие саркопении по площади мышц на уровне L3 в 43% случаев. Корреляция между наличием у пациента саркопении и послеоперационными осложнениями обнаружена (отношение рисков – ОР 2,51), однако многофакторный анализ для подтверждения этой взаимосвязи не проводился.

В исследовании J. Tegels и соавт. [45], в котором участвовали 152 пациента с раком желудка, саркопения диагностирована у 86 (56,6%), однако ее наличие не являлось предиктором развития тяжелых осложнений, внутрибольничной летальности или смерти в течение 6 мес после операции.

СО и его влияние на результаты хирургического лечения и выживаемость

Ряд исследований посвящен проблеме влияния СО на выживаемость и результаты хирургического лечения больных с опухолями ЖКТ (табл. 2). Следует отметить, что в этой группе исследований также отмечается значительная гетерогенность в отношении методологии определения СО. Наряду с различными подходами к диагностике саркопении авторы использовали несколько вариантов оценки степени ожирения: по проценту жировой ткани в организме, ИМТ, площади висцерального жира – с различными пороговыми значениями. Это делает практически невозможным метаанализ результатов представленных работ и, с нашей точки зрения, является одной из причин противоречивых результатов исследований. В табл. 2 мы приводим наиболее значимые по числу включенных пациентов работы, проведенные в Азии (Китай – 1, Южная Корея – 1), Северной Америке (Канада – 1, США – 1), Европе (Германия, Испания, Австрия, Англия – по 1).

Миостеатоз и его корреляция с результатами лечения

G. Aleixo и соавт. [52] провели систематический обзор и метаанализ 40 исследований, включающих 21 222 пациентов с различными онкологическими заболеваниями. Миостеатоз по результатам оценки плотности скелетных мышц выявлен у 48% больных (от 11 до 85%). У пациентов с миостеатозом риск смерти выше на 75% (ОР 1,75; 95% доверительный интервал – ДИ 1,60–1,92; $p < 0,00001$). В частности, при наличии миостеатоза ОВ ниже при опухолях ЖКТ, почки, лимфомах, гинекологических локализациях.

Близкие результаты получены С. Lee и соавт. [53], которые провели метаанализ 10 исследований, включающих 8572 пациента с колоректальным раком. Многофакторный анализ показал, что риск смерти у пациентов с миостеатозом повышен на 55% (ОР 1,55; 95% ДИ 1,23–1,96; $p < 0,00001$), причем вне зависимости от наличия или отсутствия саркопении.

Таблица 1. Саркопения и результаты лечения пациентов с опухолями ЖКТ
Table 1. Sarcopenia and treatment results in patients with gastrointestinal tumors

Автор, год	Страна	Дизайн	Локализация	Число пациентов	Число пациентов с саркопенией, абс. (%)	Метод определения саркопении	Результаты
Саркопения и послеоперационные осложнения							
S. Ida и соавт. [31], 2015	Япония	Проспективное	Пищевод	138	61 (44)	Биоимпедансный анализ. Пороговое значение <90% от стандарта (90–110%)	Саркопения – независимый предиктор легочных осложнений (Clavien-Dindo ≥ 2). ОШ 5,55 [2,15–15,6], 95% ДИ, $p=0,0003$
T. Nishigori и соавт. [32], 2016	Япония	Ретроспективное	Пищевод	199	149 (75)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,5 см ² /м ² (жен.)	Легочные осложнения чаще у пациентов с саркопенией: 32% против 12%, ОШ 2,63, 95% ДИ 1,20–5,77, $p=0,007$
S. Wang и соавт. [33], 2016	Китай	Проспективное	Желудок	255	32 (12)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 36 см ² /м ² (муж.), 29 см ² /м ² (жен.). Динамометрия. Пороговые значения: <26 кг (муж.), <18 кг (жен.)	Саркопения – независимый предиктор тяжелых послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo ≥ 3): 43,8% против 14,3%, ОШ 5,02; 95% ДИ 2,22–11,3, $p<0,001$
D. Huang и соавт. [34], 2015	Китай	Проспективное	Толстая кишка	142	17 (12)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 36 см ² /м ² (муж.), 29 см ² /м ² (жен.). Динамометрия. Пороговые значения: <26 кг (муж.), <18 кг (жен.). 6-минутная ходьба. Пороговое значение <0,8 м/с	Саркопения – независимый предиктор инфекционных осложнений (Clavien-Dindo ≥ 2). ОШ 4,75, 95% ДИ [1,62–13,91], $p=0,004$
Van J. Vugt и соавт. [35], 2015	Нидерланды	Проспективное	Толстая кишка, карциноматоз	206	90 (44)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,5 см ² /м ² (жен.)	Саркопения – независимый предиктор тяжелых осложнений (Clavien-Dindo ≥ 3). ОШ 0,93 [0,87–0,99], 95% ДИ, $p=0,01$
K. Reisinger и соавт. [36], 2015	Нидерланды	Проспективное	Толстая кишка	310	148 (47,7)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,5 см ² /м ² (жен.)	Саркопения – независимый предиктор летальности: 8,8% против 0,7%, ОШ 15,5 [2,00–120], 95% ДИ, $p=0,001$
Саркопения и ОВ							
M. van Vledder и соавт. [37], 2012	Нидерланды	Проспективное	Метастазы рака толстой кишки в печень	196	38 (19)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 43,75 см ² /м ² (муж.), 41,1 см ² /м ² (жен.)	Саркопения – независимый предиктор низкой 5-летней выживаемости: 20% против 49,9% 5-летняя выживаемость, ОР 2,69 [1,67–4,32], 95% ДИ, $p<0,001$
N. Harimoto и соавт. [38], 2013	Япония	Проспективное	ГЦР	186	75 (40)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 43,75 см ² /м ² (муж.), 41,1 см ² /м ² (жен.)	Саркопения – независимый предиктор низкой 5-летней выживаемости: 71% против 83,7%, ОР 0,90 [0,84–0,96], 95% ДИ, $p=0,002$
T. Voron и соавт. [39], 2015	Франция	Проспективное	ГЦР	109	59 (54)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,9 см ² /м ² (жен.)	Саркопения – независимый предиктор низкой 5-летней выживаемости после резекции: 52,3 мес против 70,3 мес; ОР 3,19 [1,28–7,96], 95% ДИ, $p=0,013$
S. Levolger и соавт. [40], 2015	Нидерланды	Ретроспективное	ГЦР	90	52 (58)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52 см ² /м ² (муж.), 39,5 см ² /м ² (жен.)	Саркопения – независимый предиктор низкой ОВ. Средняя выживаемость 33 мес против 105 мес, ОР 3,756 [1,77–7,93], 95% ДИ, $p=0,001$
P. Peng и соавт. [41], 2012	США	Ретроспективное	Поджелудочная железа	557	139 (25)	КТ на уровне LIII. Площадь, поясничной мышцы. Пороговые значения: 4-й квартиль площади отдельно для мужчин и женщин	Саркопения – независимый предиктор низкой 3-летней выживаемости: 23% против 40%, ОР 1,63 [1,28–2,07], 95% ДИ, $p<0,001$. Корреляции с развитием осложнений или смерти нет
S. Buettner и соавт. [42], 2015	США	Ретроспективное	Поджелудочная железа, желчные протоки, толстая кишка	1326	398 (30)	КТ на уровне LIII. Площадь, плотность, объем поясничной мышцы. Пороговые значения для плотности: <39,9 HU (муж.), <38,1 HU (жен.)	Саркопения – независимый предиктор низкой ОВ. ОР 1,98 [1,36–2,88], 95% ДИ, $p<0,001$
G. Malietzis и соавт. [43], 2016	Англия	Ретроспективное	Толстая кишка, I–III ст.	805	485 (60,2)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,5 см ² /м ² (жен.). Ожирение при ИМТ ≥ 30 кг/м ²	Саркопения – независимый предиктор низкой ОВ: ОР 1,70; 95% ДИ 1,25–2,31; $p<0,001$
Примечание. ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, ОШ – отношение шансов.							

Таблица 2. СО и результаты лечения пациентов с опухолями ЖКТ
Table 2. Sarcopenic obesity and the results of treatment of patients with gastrointestinal tumors

Автор, год	Страна	Дизайн	Локализация	Число пациентов	Число пациентов с СО, абс. (%)	Метод определения СО	Результаты
B. Tan и соавт. [46], 2009	Канада	Ретроспективное	Поджелудочная железа, IV ст.	111	18 (16)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,5 см ² /м ² (жен.). Ожирение при ИМТ≥25 кг/м ²	При наличии СО: выживаемость 55 сут против 148 сут, p=0,003
T. Lodewick и соавт. [47], 2015	Германия	Ретроспективное	Метастазы рака толстой кишки в печень	171	49 (28,7)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 41 см ² /м ² (жен.), 43 см ² /м ² (муж. с ИМТ<25 кг/м ²), 53 см ² /м ² (муж. с ИМТ>25 кг/м ²). Ожирение: >44,4% жира (жен.), >35,7% (муж.)	Корреляции между СО и числом осложнений либо выживаемостью не выявлено
W. Zhang и соавт. [11], 2018	Китай	Проспективное	Желудок, I–III ст.	636	39 (6,1)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 40,8 см ² /м ² (муж.), 34,9 см ² /м ² (жен.). Динамометрия. Критерий: <26 кг (муж.), <18 кг (жен.). Тест 6-минутной ходьбы. Критерий: <0,8 м/с. Ожирение: площадь висцерального жира ≥132,6 см ² (муж.), ≥91,5 см ² (жен.), или ИМТ≥24,1 кг/м ² (муж.), ≥23,1 кг/м ² (жен.), или охват талии ≥89,8 см (муж.), ≥82,3 см (жен.)	СО – независимый предиктор развития послеоперационных осложнений (p=0,001)
V. Rodrigues и соавт. [48], 2020	Испания	Ретроспективное	Желудок, I–III ст.	198	55 (28)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,5 см ² /м ² (жен.). Критерии ожирения: площадь висцерального жира >163,8 см ² (муж.) и >80,1 см ² (жен.)	Корреляции между СО и числом осложнений либо выживаемостью не выявлено
E. Gruber и соавт. [49], 2019	Австрия	Проспективное	Поджелудочная железа	133	34 (25,6)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,5 см ² /м ² (жен.). Ожирение при ИМТ≥30 кг/м ²	СО – независимый предиктор развития послеоперационных осложнений (p<0,001) и низкой ОВ (14 мес против 23 мес, p=0,001)
G. Malietzis и соавт. [43], 2016	Англия	Ретроспективное	Толстая кишка, I–III ст.	805	80 (9,9)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,5 см ² /м ² (жен.). Ожирение при ИМТ≥30 кг/м ²	СО – независимый предиктор развития тяжелых послеоперационных осложнений (13% против 22%, p=0,019) и летальности (0,4% против 9%, p<0,001)
B. Caan и соавт. [50], 2017	США	Ретроспективное	Толстая кишка, I–III ст.	3262		КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,3 см ² /м ² (муж.) 38,5 см ² /м ² (жен.) при ИМТ<30 кг/м ² ; <54,3 см ² /м ² (муж.) и <46,6 см ² /м ² (жен.) при ИМТ≥30 кг/м ² . СО: наличие саркопении в сочетании с площадью жировой ткани >463 см ² (муж.) и >423 см ² (жен.)	Саркопения: риск смерти выше на 27% (ОР 1,27; 95% ДИ 1,09–1,48). СО у женщин: выше риск смерти на 64% (ОР 1,64; 95% ДИ 1,05–2,57). СО по сравнению с саркопенией: более высокие риски общей смертности (ОР 1,40; 95% ДИ 1,03–1,90) и смертности от рака (ОР 1,79; 95% ДИ 1,20–2,67), p<0,0001
J. Han и соавт. [51], 2020	Южная Корея	Ретроспективное	Прямая кишка, I–III ст.	1384	22,2%	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,5 см ² /м ² (жен.). Критерии СО: площадь висцерального жира > площади скелетных мышц в 3,2 раза и более	СО – независимый предиктор низкой ОВ: ОР=1,395; 95% ДИ 1,067–1,822; p=0,015

Таблица 3. Миостеатоз и результаты лечения пациентов с опухолями ЖКТ
Table 3. Myosteatos and treatment results in patients with gastrointestinal tumors

Автор, год	Страна	Дизайн	Локализация	Число пациентов	Число пациентов с миостеатозом, абс. (%)	Метод определения миостеатоза	Результаты
T. Sueda и соавт. [25], 2018	Япония	Ретроспективное	Толстая кишка, I–III ст.	211	110 (52)	Плотность мышц на уровне LIII: <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	Миостеатоз – независимый предиктор низкой ОВ, ОР 2,94 (95% ДИ 1,32–7,17); p<0,01
R. Aro и соавт. [26], 2020	Финляндия	Ретроспективное	Толстая кишка, I–III ст.	348	108 (31,2)	Плотность мышц на уровне LIII: <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	Миостеатоз – предиктор низкой 5-летней ОВ, ОР 1,6, p=0,034
J. Hopkins и соавт. [12], 2019	Канада	Ретроспективное	Толстая кишка, I–III ст.	968	537 (55,5)	Плотность мышц на уровне LIII: <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	Миостеатоз – независимый предиктор низкой ОВ, ОР 1,53; 95% ДИ 1,19–1,97
M. Srpčić и соавт. [27], 2020	Словения	Проспективное	Пищевод	139	72 (51,8)	Плотность мышц на уровне LIII: <30,9 HU (муж.), <24,8 HU (жен.)	Миостеатоз – независимый предиктор низкой 5-летней ОВ (33,9% против 46,9%), медиана ОВ 19 мес против 57 мес, p=0,044
C. Zhuang и соавт. [54], 2019	Китай	Ретроспективное	Желудок, I–III ст.	973	422 (43,4)	Плотность мышц на уровне LIII: <38,5 HU (муж.), <28,6 HU (жен.)	5-летняя ОВ 45,7% против 63,0% при отсутствии миостеатоза (ОР 1,38; p=0,001). Число тяжелых осложнений 10,9% против 2,9%, p<0,001

Таблица 4. Корреляция изменений состава тела и результатов лекарственной терапии
Table 4. Correlation of changes in body composition and drug therapy results

Автор, год	Страна	Дизайн	Локализация и метод лечения	Число пациентов	Число пациентов с изменениями состава тела, абс. (%)	Метод определения саркопении и миостеатоза	Результаты
Саркопения							
S. Antoun и соавт. [56], 2010	Канада	Проспективное	Почка, IV ст., таргетная терапия	55	30 (54,5)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: 52,4 см ² /м ² (муж.), 38,9 см ² /м ² (жен.)	Дозолимитирующая токсичность: 41% при наличии саркопении против 13% (p=0,03)
D. Martin и соавт. [57], 2020	Германия	Ретроспективное	Анальный канал, химиолучевая терапия	114	29 (25,4)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: <41,3 см ² /м ² (муж.), <34,2 см ² /м ² (жен.)	Саркопения – независимый предиктор лейкопении ≥3-й степени (ОШ: 3,5; 95% ДИ 1,6–7,5, p=0,007) и тромбоцитопении ≥3-й степени (ОШ: 5,1; 95% ДИ 1,3–21, p=0,018)
СО							
C. Palmela и соавт. [58], 2017	Португалия	Ретроспективное	Желудок, неоадьювантная химиотерапия	48	5 (10)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: <43 см ² /м ² (муж.) <41 см ² /м ² (жен.) при ИМТ<25 кг/м ² ; <53 см ² /м ² (муж.), <41 кг/м ² (жен.) с ИМТ >25 кг/м ² . СО – сочетание саркопении и ИМТ ≥25 кг/м ²	Отмена лечения в связи с непереносимой токсичностью: 100% (СО) против 28% (без СО); p=0,004
W. Dijksterhuis и соавт. [59], 2019	Нидерланды	Ретроспективное	Пищевод, IV ст., химиотерапия	88	18 (20)	КТ на уровне LIII. Пороговые значения СМИ: <43 см ² /м ² (муж.), <41 см ² /м ² (жен.) при ИМТ<25 кг/м ² ; <53 см ² /м ² (муж.), <41 кг/м ² (жен.) с ИМТ >25 кг/м ² . СО – сочетание саркопении и ИМТ ≥25 кг/м ²	СО – независимый предиктор развития полинейропатии 2–4-й степени (ОШ: 3,82; 95% ДИ 1,20–12,18)

Результаты некоторых крупных исследований, посвященных оценке влияния миостеатоза на число послеоперационных осложнений и выживаемость при опухолях ЖКТ, приводятся в табл. 3.

Влияние состава тела на результаты химио- и таргетной терапии

Лекарственная терапия является важнейшим компонентом комбинированного лечения опухолей ЖКТ. Рекомендованные к применению в клинической практике комбинации обычно включают от 2 до 4 препаратов, что приводит к развитию побочных токсических реакций у большинства пациентов. Инновационным, однако недостаточно изученным на сегодняшний день способом подбора препаратов является пересчет дозировок на так называемую тощую (безжировую) массу мягких тканей тела, которая максимально приближена к объему распределения препаратов и, следовательно, позволяет точнее прогнозировать результат лечения. В то же время влиянию саркопении и СО на токсичность и выживаемость после проведения химиотерапии посвящено небольшое количество исследований, некоторые из которых мы приводим в табл. 4.

Следует отметить, что немногочисленные исследования, посвященные влиянию миостеатоза на результаты лекарственной или химиолучевой терапии, не показывают наличия корреляции. Так, K. Rollins и соавт. [55] провели анализ результатов лечения 228 пациентов с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы: клинически значимые токсические реакции отмечены у 28,6% пациентов с миостеатозом и у 19,4% без миостеатоза, p=0,322. С. Gabiatti и соавт. [24] также не смогли выявить взаимосвязь между наличием миостеатоза и токсичностью химиолучевой терапии при раке пищевода.

Заключение

В последние годы появление четкого определения и диагностических критериев феномена раковой кахексии и сопровождающих ее изменений состава тела пациентов – саркопении, СО, миостеатоза – привело к взрывному росту числа исследований в этой области. Опухоли органов ЖКТ часто сопровождаются развитием кахексии и связанных с ней состояний в связи с сочетанием нутриционных нарушений и воспалительных изменений. Большое число достаточно репрезентативных исследований подтверждает негативное влияние саркопении, СО, миостеатоза на отдаленную выживаемость пациентов. Кроме того, появляется все больше данных о наличии корреляции между данными измерениями и неблагоприятными результатами хирургического (осложнений и летальность) и лекарственного (токсичность) лечения. В то же время отсутствие общепринятых диагностических критериев приводит к гетерогенности исследований, особенно в отношении СО и миостеатоза. Требуется масштабные многоцентровые проспективные исследования, направленные, прежде всего, на унификацию методологии определения изменений состава тела у онкологических пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Работа проводилась при поддержке гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

The study was partly supported by Russian Research Fund Grant №20-75-10158 “Body composition based pharmacokinetic and pharmacogenetic approach to the chemotherapy of gastrointestinal tumours”.

Литература/References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. Erratum: *CA Cancer J Clin*. 2020; 70 (4): 313.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Эпидемиология новообразований в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant tumors of Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute, 2019 (in Russian)].
- Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9 (7): 629–35.
- Cespedes Feliciano EM, Chen WY, Lee V, et al. Body Composition, Adherence to Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy, and Survival After Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6 (2): 264–70.
- Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract* 2017; 32 (1): 30–9.
- Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, et al. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 127: 91–104.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12 (5): 489–95.
- Blum D, Stene GB, Solheim TS, et al. Validation of the Consensus-Definition for cancer cachexia and evaluation of a classification model – a study based on data from an international multicenter project (EPCRC-CSA). *Ann Oncol* 2014; 25: 1635–42.

9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48 (1): 16–31.
10. Obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 15.06.2020.
11. Zhang WT, Lin J, Chen WS, et al. Sarcopenia Obesity Is Associated with Severe Postoperative Complications in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: a Prospective Study. *J Gastrointest Surg* 2018; 22 (11): 1861–9.
12. Hopkins JJ, Reif RL, Bigam DL, et al. The Impact of Muscle and Adipose Tissue on Long-term Survival in Patients With Stage I to III Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2019; 62 (5): 549–60.
13. Dadds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014; 9: e113637.
14. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251–9.
15. Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A, et al. Instrumental and Non-Instrumental Evaluation of 4-Meter Walking Speed in Older Individuals. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0153583.
16. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33 (5): 997–1006.
17. Касаткина Е.А., Лядов В.К., Мершина Е.А., и др. Методы лучевой диагностики в оценке состава тела человека. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2013; 2: 59–64 [Kasatkina EA, Lyadov VK, Merschina EA, et al. Radiodiagnostic methods in the assessment of human body composition. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2013; 2: 59–64 (in Russian)].
18. Wu CH, Chang MC, Lyadov VK, et al. Comparing Western and Eastern criteria for sarcopenia and their association with survival in patients with pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2019; 38 (2): 862–9.
19. Auyeung TW, Lee SW, Leung J, et al. Age-associated decline of muscle mass, grip strength and gait speed: a 4-year longitudinal study of 3018 community-dwelling older Chinese. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14 Suppl. 1: 76–84.
20. Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15 (2): 95–101.
21. Mijlkovic I, Zmuda JM. Epidemiology of myosteatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 260–4.
22. Malietzis G, Johns N, Al-Hassiz HO, et al. Low muscularity and myosteatosis is related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann Surg* 2016; 263 (2): 320–5.
23. Correa-de-Araujo R, Addison O, Mijlkovic I, et al. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol* 2020; 11: 963.
24. Gabiatti CTB, Martins MCL, Miyazaki DL, et al. Myosteatosis in a systemic inflammation-dependent manner predicts favorable survival outcomes in locally advanced esophageal cancer. *Cancer Med* 2019; 8 (16): 6967–76.
25. Sueda T, Takahashi H, Nishimura J, et al. Impact of Low Muscularity and Myosteatosis on Long-term Outcome After Curative Colorectal Cancer Surgery: A Propensity Score-Matched Analysis. *Dis Colon Rectum* 2018; 61 (3): v364–74.
26. Aro R, Mäkitäinen-Uhlbäck E, Ämmälä N, et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on postoperative outcomes and 5-year survival in curatively operated colorectal cancer patients – A retrospective register study. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46 (9): 1656–62.
27. Srpic M, Jordan T, Popuri K, et al. Sarcopenia and myosteatosis at presentation adversely affect survival after esophagectomy for esophageal cancer. *Radio Oncol* 2020; 54 (2): 237–46.
28. Stretch C, Aubin JM, Mickiewicz B, et al. Sarcopenia and myosteatosis are accompanied by distinct biological profiles in patients with pancreatic and periampullary adenocarcinomas. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0196235.
29. van Dijk DPJ, Bakers FCH, Sanduleanu S, et al. Myosteatosis predicts survival after surgery for periampullary cancer: a novel method using MRI. *HPB (Oxford)* 2018; 20 (8): 715–20.
30. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr* 2018; 37 (4): 1101–13.
31. Ida S, Watanabe M, Yoshida N, et al. Sarcopenia is a predictor of postoperative respiratory complications in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (13): 4432e7.
32. Nishigori T, Okabe H, Tanaka E, et al. Sarcopenia as a predictor of pulmonary complications after esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2016; 113 (6): 678e84.
33. Wang SL, Zhuang CL, Huang DD, et al. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (2): 556–64.
34. Huang DD, Wang SL, Zhuang CL, et al. Sarcopenia, as defined by low muscle mass, strength and physical performance, predicts complications after surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2015; 17 (11): 0256–64.
35. van Vugt JLA, Braam HJ, van Oudheusden TR, et al. Skeletal muscle depletion is associated with severe post-operative complications in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (11): 3625e31.
36. Reisinger KW, van Vugt JLA, Tegels JJW, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2015; 261: 345–52.
37. van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, et al. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99 (4): 550e7.
38. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita Y-I, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2013; 100 (11): 1523e30.
39. Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, et al. Sarcopenia impacts on short- and long-term results of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2015; 261 (6): 1173e83.
40. Levolger S, van Vledder MG, Muslem R, et al. Sarcopenia impairs survival in patients with potentially curable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2015; 112 (2): 208e13.
41. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16 (8): 1478–86.
42. Buettner S, Wagner D, Kim Y, et al. Inclusion of sarcopenia outperforms the modified frailty index in predicting 1-year mortality among 1,326 patients undergoing gastrointestinal surgery for a malignant indication. *J Am Coll Surg* 2015; 222 (4): 397e407.e2.
43. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, et al. Influence of body composition profiles on outcomes following colorectal cancer surgery. *BJS* 2016; 103: 572–80.
44. Лядов В.К., Езев В.Н., Серяков А.П., и др. Саркопения и распределение жировой ткани у пациентов с колоректальным раком. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 3: 33–7 [Lyadov VK, Ezev VN, Seryakov AP, et al. Sarkopeniya i raspredelenie zhirovoy tkani u patsientov s kolorektalnim rakom Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2012; 22 (3): 33–7 (In Russian)].
45. Tegels JJ, van Vugt JL, Reisinger KW, et al. Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. *J Surg Oncol* 2015; 112 (4): 403–7.
46. Tan BH, Birdsall LA, Martin L, et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (22): 6973–9.
47. Lodewick TM, van Nijnatten TJ, van Dam RM, et al. Are sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity predictive of outcome in patients with colorectal liver metastases? *HPB (Oxford)*. 2015; 17 (5): 438–46.
48. Rodrigues V, Landi F, Castro S, et al. Is sarcopenic obesity an indicator of poor prognosis in gastric cancer surgery? A cohort study in a western population. *J Gastrointest Surg* 2020. DOI: 10.1007/s11605-020-04716-1
49. Gruber ES, Jomrich G, Tamandl D, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One* 2019; 14 (5): e0215915.
50. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, et al. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26 (7): 1008–15.
51. Han JS, Ryu H, Park JJ, et al. Association of Body Composition with Long-Term Survival in Non-metastatic Rectal Cancer Patients. *Cancer Res Treat* 2020; 52 (2): 563–72.
52. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Myosteatosis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 145: 102839.
53. Lee CM, Kang J. Prognostic impact of myosteatosis in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11 (5): 1270–82.
54. Zhuang CL, Shen X, Huang YY, et al. Myosteatosis predicts prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: A propensity score-matched analysis from a large-scale cohort. *Surgery* 2019; 166 (3): 297–304.
55. Rollins KE, Tewari N, Ackner A, et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic or distal cholangiocarcinoma. *Clin Nutr* 2016; 35: 1103–9.
56. Antoun S, Baracos VE, Birdsall L, et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010; 21 (8): 1594–8.
57. Martin D, van der Grün J, Rödel C, et al. Sarcopenia Is Associated With Hematologic Toxicity During Chemoradiotherapy in Patients With Anal Carcinoma. *Front Oncol* 2020; 10: 1576.
58. Palmela C, Velho S, Agostinho L, et al. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2017; 17 (1): 74–87.
59. Dijksterhuis WPM, Pruijt MJ, van der Woude SO, et al. Association between body composition, survival, and toxicity in advanced esophagogastric cancer patients receiving palliative chemotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10 (1): 199–206.

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Диагностика и мониторинг минимальной остаточной болезни при остром мегакариобластном лейкозе у детей

А.Д. Палладина^{✉1}, А.В. Попа², Т.Т. Валиев¹, В.Г. Никитаев³, О.А. Чернышева¹, Н.А. Купрышина¹, И.Н. Серебрякова¹, Т.В. Шведова¹, К.Л. Кондратчик^{2,4}, Н.Н. Тупицын¹

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

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Острый мегакариобластный лейкоз (ОМегЛ) – это редкий вариант остро миелоидного лейкоза (ОМЛ), который характеризуется неблагоприятным прогнозом для всех пациентов, кроме детей с t(1;22) или с синдромом Дауна. Частота полных ремиссий при ОМегЛ сравнима с таковой при других вариантах ОМЛ, при этом медиана выживаемости значительно ниже. Это обуславливает необходимость в уточнении критериев оценки эффекта проводимого лечения с использованием проточно-цитометрического определения уровня минимальной остаточной болезни (МОБ). В настоящее время единые стандартизованные подходы к измерению МОБ при миелоидных лейкозах, в том числе при ОМегЛ, отсутствуют, что препятствует адекватной оценке эффекта терапии и в ряде случаев – определению показаний к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В статье определены особенности диагностики и описаны подходы к измерению уровня МОБ при ОМегЛ.

Цель. Продемонстрировать алгоритмы диагностики и определения МОБ при ОМЛ М7 у детей.

Материалы и методы. В статье проанализированы клинические и иммунологические данные 10 мальчиков и 4 девочек с впервые выявленным диагнозом ОМегЛ в возрасте от 3 мес до 12 лет, 13 из которых получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и 1 – в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» в период с 1995 по 2020 г. У 6 пациентов оценена МОБ. Оценка МОБ проводилась как морфоцитохимическим методом, так и методом многопараметровой проточной цитометрии с использованием маркеров мегакариоцитов (CD61, CD42, CD41) в сочетании с общемиелоидными маркерами (CD13, CD33), CD34, CD117 и маркерами аберрантности (наиболее часто – CD7).

Результаты. Показано, что адекватное измерение уровня МОБ требует подробного иммунофенотипирования при диагностике для установления аберрантности мегакариобластов. Наиболее часто на бластных клетках ОМегЛ помимо мегакариоцитарных маркеров (100% случаев) экспрессированы маркеры CD9 (100%), общемиелоидный антиген CD33 (69,2%), стволовых клеточный антиген CD34 (46,2%), CD13 (38,5%). Антиген CD117 присутствовал на бластных клетках в 33,3% случаев. Частой являлась экспрессия Т-клеточно-ассоциированного антигена CD7 (46,2%). Оценка МОБ проведена в процессе лечения (чаще – после индукционного курса) на основе маркеров мегакариоцитарной линии (CD61, CD41, CD42a, CD42b), слабой экспрессии CD45, а также особенностей иммунофенотипа при первичной диагностике. Уровни МОБ колебались от полностью отрицательных (0%; 0,006%) до явных (1,05%).

Заключение. Выявление остаточных опухолевых мегакариобластов при ОМЛ М7 с помощью проточной цитометрии является перспективным методом оценки эффекта терапии. Адекватное измерение уровня МОБ требует подробного иммунофенотипирования при диагностике для установления аберрантности мегакариобластов.

Ключевые слова: острый мегакариобластный лейкоз, М7, минимальная остаточная болезнь

Для цитирования: Палладина А.Д., Попа А.В., Валиев Т.Т., Никитаев В.Г., Чернышева О.А., Купрышина Н.А., Серебрякова И.Н., Шведова Т.В., Кондратчик К.Л., Тупицын Н.Н. Диагностика и мониторинг минимальной остаточной болезни при остром мегакариобластном лейкозе у детей. Современная онкология. 2021; 23 (1): 148–155. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200762

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Палладина Александра Дмитриевна – врач клинической лабораторной диагностики лаб. иммунологии гемопоэза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: palladinaa@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9400-7347

Попа Александр Валентинович – проф. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики детских болезней педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: apopa@list.ru; ORCID: 0000-0001-5318-8033

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Никитаев Валентин Григорьевич – д-р техн. наук, проф., зав. каф. компьютерных медицинских систем ФГАУ ВО НИЯУ МИФИ. E-mail: kaf46@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4349-3023
Чернышева Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: beznos.olga@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9630-5591

Купрышина Наталья Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: natalya-2511@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8509-0954

Серебрякова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, врач клинко-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8389-4737

Шведова Тамара Викторовна – биолог клинко-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

[✉]Alexandra D. Palladina – doctor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: palladinaa@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9400-7347

Aleksandr V. Popa – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: apopa@list.ru; ORCID: 0000-0001-5318-8033

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Valentin G. Nikitaev – D. Sci. (Techn.), National Research Nuclear University MEPhI. E-mail: kaf46@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4349-3023

Olga A. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: beznos.olga@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9630-5591

Natalia A. Kupryshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: natalya-2511@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8509-0954

Irina N. Serebryakova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8389-4737

Tamara V. Shvedova – biologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Detection and monitoring of minimal residual disease in acute megakaryoblastic leukemia in children

Alexandra D. Palladina^{✉1}, Aleksandr V. Popa², Timur T. Valiev¹, Valentin G. Nikitaev³, Olga A. Chernysheva¹, Natalia A. Kupryshina¹, Irina N. Serebryakova¹, Tamara V. Shvedova¹, Konstantin L. Kondratchik^{2,4}, Nikolai N. Tupitsyn¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia;

⁴Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia;

Abstract

Acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) is a rare subtype of acute myeloid leukemia (AML), which is associated with poor prognosis for all patients except children with t(1;22) or Down syndrome. The frequency of complete remission in case of AMKL is comparable to the frequency of complete remission in other variants of AML, and the median survival is much lower. This determines the necessity to update criteria for assessment of the effect of treatment using flow cytometry definition of the level of minimal residual disease (MRD). Nowadays, there are no unified and standardized approaches for the measurement of MRD in case of myeloid leukemia, including AMKL, which prohibits adequate assessment of the therapy effect and in some cases – determination of the indications for allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. The article identifies diagnostic features and describes approaches for the measurement of the level of MRD in case of AMKL.

Aim. The aim is to demonstrate the algorithms for diagnosing and measuring MRD in case of AML-M7 in children.

Materials and methods. The article analyzes the clinical and immunological profile of 10 boys and 4 girls with the initial diagnosis of AMKL between the ages of 3 months – 12 years old, 13 of them have received treatment in the FSBI "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" and one – in the GBUZ "Morozovsky DGKB" between 1995 and 2020, The measurement of MRD was carried out in 6 patients. The measurement of MRD was carried out using both morphocytochemical method and multiparameter flow cytometry with megakaryocyte markers (CD61, CD42, CD41) in combination with other myeloid markers (CD13, CD33), CD34, CD117 and aberrant markers (mainly CD7).

Results. We showed that adequate measurement of the level of MRD had required detailed immunophenotyping during diagnosis to determine the aberration of megakaryoblasts. CD9 marker (100%), CD33 myeloid marker (69.2%), stem cell antigen CD34 (46.2%), CD13 (38.2%) in addition to megakaryocyte markers (100%) were most often expressed on blast cells in case of AMKL. The CD117 antigen was present on the blasts in 33.3% of cases. The expression of the T-cell-associated CD7 antigen (46.2%) was frequent. The measurement of MRD was carried out during the treatment (usually after an induction course) on the basis of the markers of megakaryocytic cell line (CD61, CD41, CD42a, CD42b), weak CD45 expression, as well as the immunophenotype characteristics during initial diagnosis. The level of MRD ranged from completely negative (0%; 0.006%) to evident (1.05%).

Conclusion. The detection of residual tumor megakaryoblasts in case of AML-M7 using flow cytometry is a promising method to evaluate the effect of therapy. The adequate measurement of the level of MRD requires detailed immunophenotyping during the diagnosis to determine the aberration of megakaryoblasts.

Keywords: acute megakaryoblastic leukemia, M7, minimal residual disease

For citation: Palladina AD, Popa AV, Valiev TT, Nikitaev VG, Chernysheva OA, Kupryshina NA, Serebryakova IN, Shvedova TV, Kondratchik KL, Tupitsyn NN. Detection and monitoring of minimal residual disease in acute megakaryoblastic leukemia in children. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 148–155. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200762

Введение

Острый мегакариобластный лейкоз (ОМегЛ) является биологически неоднородным морфологическим вариантом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и развивается из мегакариоцитарных предшественников. ОМегЛ впервые описан в 1931 г. J. von Boros [1, 2], однако в последующие годы сообщения о данном типе лейкоза редки в связи с отсутствием достоверных диагностических критериев. В 1978 г. J. Breton-Gorius и соавт. [3] впервые применили технологию ультраструктурной идентификации с использованием тромбоцитарной пероксидазы, которая позволила выявить малые мегакариоциты и увеличить точность диагностики ОМегЛ. Далее в 1985 г. диагноз ОМегЛ с уточненными диагностическими критериями внесен во Франко-Американско-Британскую классификацию [4].

ОМегЛ является сложным для установления диагнозом. Его морфологические признаки недостаточно специфичны, так как бластные клетки морфологически могут быть как неотличимы от лимфобластов, так и характеризоваться вы-

раженной базофилией и отростчатостью цитоплазмы [5]. Цитохимически в бластных клетках при этом заболевании отсутствует миелопероксидаза, а гликоген располагается в цитоплазме в форме гранул, что также является цитохимическими признаками лимфобластного лейкоза [5, 6]. Наиболее специфичным цитохимическим признаком ОМегЛ считается тромбоцитарная пероксидаза: для ее выявления необходима электронная микроскопия в сочетании с ультрацитохимическим исследованием, которые позволяют выявить положительную реакцию с тромбоцитарной пероксидазой в оболочке ядра и эндоплазматическом ретикулуме опухолевых мегакариобластов [7]. Достоверное установление диагноза ОМегЛ возможно только при полноценном иммунофенотипировании с использованием Т- и В-лимфоидных, мегакариоцитарных, эритроидных и пан-миелоидных маркеров. В педиатрической практике ОМегЛ наиболее часто встречается у детей до 1–3 лет, а также у детей с синдромом Дауна [2].

Кондратчик Константин Леонидович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и гематологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. отд-нием онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». E-mail: morozov-14@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5195-4539
Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. иммунологии гемопоэза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: nntca@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3966-128X

Konstantin L. Kondratchik – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Morozov Children's Clinical Hospital. E-mail: morozov-14@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5195-4539

Nikolai N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: nntca@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3966-128X

Таблица 1. Основная панель моноклональных антител, использованных в работе
Table 1. The main panel of monoclonal antibodies used in the study

№ пробы	Флуорохромы	V450	V500	F	PE	PE-cy5	PEcy7	APC	APCH7
1	HLA-DR	CD45	CD45	CD16*	CD13	CD34	CD117	CD11b	CD10
2	HLA-DR	CD45	CD45	CD35	CD64	CD34	CD117	CD300e	CD14
3	HLA-DR	CD45	CD45	CD36	CD105	CD34	CD117	CD33	CD71
4	HLA-DR	CD45	CD45	nuTdT	CD56	CD34	CD117	CD7	CD19
5	HLA-DR	CD45	CD45	CD15	NG2	CD34	CD117	CD22	CD38
6	HLA-DR	CD45	CD45	CD42a/CD61	CD203c	CD34	CD117	CD123	CD4
7	HLA-DR	CD45	CD45	CD41	CD25	CD34	CD117	CD42b	CD9

*Антитела, специфичные к указанным кластерам дифференцировки.
*Antibodies specific to the specified differentiation clusters.

Таблица 2. Иммунофенотипы пациентов, включенных в исследование
Table 2. Immunophenotypes of patients included in the study

Маркер	Пациент										Сводное количество (+/всего)				Процент позитивных	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
MPO				-		-	-		-		-				0/5	0
CD34	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+		6/13	46,2
CD117			-	+	-	-	-	-	-	+	+				3/9	33,3
CD13	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+		-	-	5/13	38,5
CD33	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+		+	-	9/13	69,2
CD64	-	-		-	-	-	-	-	-		-				0/8	0
CD4				-	-	-	-		-		-		-		0/7	0
CD7	+	-	-	+		+	+	+	-	-	+	-	-	-	6/13	46,2
HLA-DR	+	-	-	-	-	-	-	+		-	-	+	+	-	4/13	30,8
CD9			+	+	+	+	+			+					6/6	100
CD56	-		-	-	-	-	-			+					1/6	16,7
CD38	+			-	-	-	-	+			+	+			4/8	50
GPA	-	-						-	-		-		-		0/6	0
CD36				-	-	-	+			-					1/4	25
CD105				-	-	-	-								0/3	0
CD(61+42a)/CD61	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	13/13	100
CD41			+	+		+	+								4/4	100
CD42b			+	+		-	+	+					+		5/6	83,3
CD71						+	-			-					1/3	33,3
CD22	-	-	-				-				-	-		-	0/7	0
TdT				-	-	-	-								0/4	0
CD11b				+	-	-	-			-		-	-		1/6	16,7
CD123			-	+	-	-	-			-					1/6	16,7

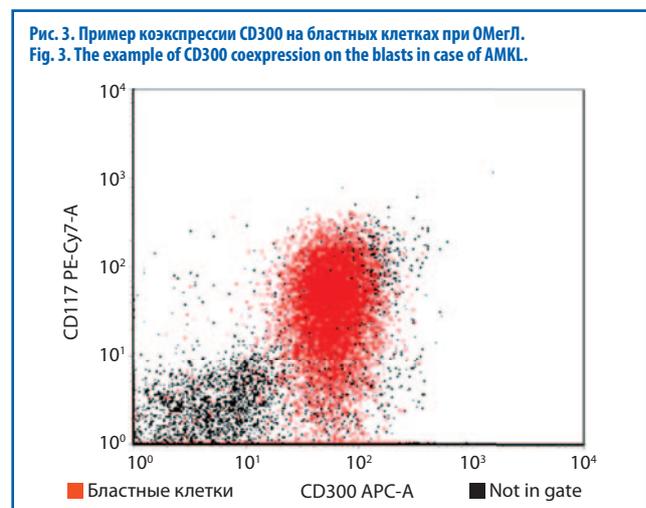
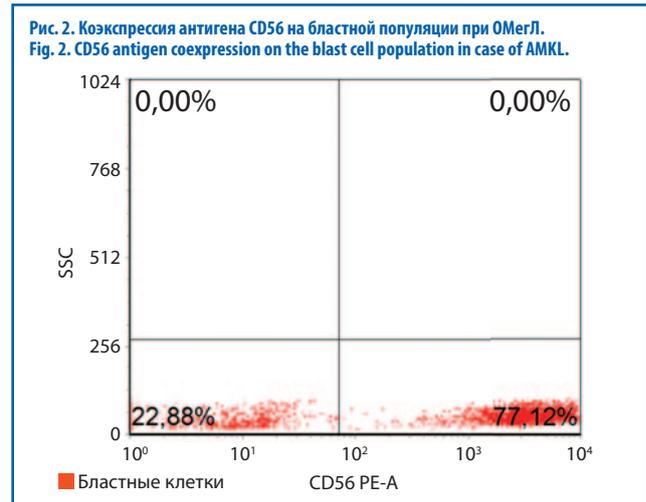
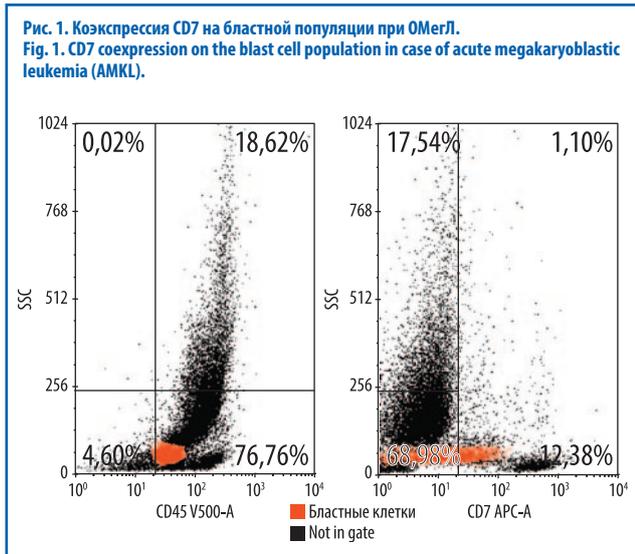
Проллиферирующие мегакариобласты синтезируют тромбоцитарный фактор роста PDGF-BB, а также некоторые другие факторы роста фибробластов, что приводит к выраженным реактивным фибротическим изменениям стромы костного мозга. Эти изменения препятствуют адекватной аспирации костного мозга при пункции, полученные пунктаты зачастую имеют недостаточный объем и клеточность, а пропорция в них бластных клеток может быть снижена. Фиброз костного мозга вкупе с особенностями кроветворения детей 1–2-го года жизни обуславливает сравнительно низкий процент опухолевых бластных клеток в костном мозге и трудности диагностики при ОМегЛ [8–10].

Цитогенетические особенности М7-варианта ОМЛ

До недавнего времени для этого варианта ОМЛ выделяли только одну специфическую цитогенетическую аномалию: наличие t(1;22)(p13;q13) в бластных клетках, в результате которой образуется химерный ген *RBM15-MKLI*, чаще всего эта транслокация обнаруживается у пациентов в возрасте до 2 лет. Наличие этой аномалии рядом исследователей признается как благоприятный прогностический признак [9, 11, 12].

Однако в последние годы с появлением метода полногеномного секвенирования обнаружены другие цитогенетические поломки, характерные для ОМегЛ: это inv(16)(p13.3q24.3), t(11;15)(p15;q35), реаранжировки гена *KMT2A* и др. Эти аномалии имеют различную частоту выявления и прогностическое значение [8]. Также в опухолевых клетках при ОМегЛ могут встречаться и другие цитогенетические поломки, неспецифичные для этого заболевания, например, моносомия хромосомы 5, 7, 9, гипердиплоидный, сложный кариотип. Наличие таких хромосомных аномалий является дополнительным фактором плохого прогноза.

Следовательно, с учетом морфологических, цитохимических, иммунологических и цитогенетических особенностей ОМегЛ нельзя рассматривать как мономорфную нозологическую единицу, что нашло отражение в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016 г.). В соответствии с данной классификацией к ОМегЛ относятся: ОМЛ (мегакариобластный) с транслокацией t(1;22)(p13.3;q13.1); *RBM15-MKLI*, с инверсией inv(3)(q21.3;q26.2), с транслокацией t(3;3)(q21.3;q26.2), с транслокацией t(9;11)(p21.3;q23.3); *KMT2A-MLLT3* [5, 13].



По оценке исследовательских групп, частота достижения полной ремиссии (ПР) при ОМегЛ у детей составляет 70–80%, что сравнимо с другими вариантами ОМЛ; однако медиана общей выживаемости значительно ниже, чем при других вариантах ОМЛ [9, 14, 15]. Это диктует необходимость более эффективной, чем клинико-морфологическая, оценки глубины ремиссии при ОМегЛ, в том числе с применением проточно-цитометрической оценки минимальной остаточной болезни (МОБ). Для введения этого метода в практику необходимы установление алгоритма определения МОБ, критериев позитивности МОБ и оценка влияния полученных количеств остаточных опухолевых клеток на прогноз заболевания. Также такой низкий уровень общей выживаемости означает необходимость повышения эффективности существующей терапии консолидации ремиссии с возможным применением метода аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Измерение МОБ необходимо при оценке статуса заболевания перед аллогенной трансплантацией костного мозга (аллоТКМ), а также в установленные сроки после ее выполнения (30, 60, 100, 180, 360-й дни), однако единые стандартизованные подходы к измерению МОБ при ОМЛ, в том числе при ОМегЛ, отсутствуют, что препятствует адекватной оценке эффективности лечения.

В настоящей статье на основании характеристики 14 случаев ОМегЛ описаны критерии диагностики и оценки МОБ при ОМегЛ.

Материалы и методы

В нашей работе проанализированы данные 14 детей с впервые выявленным ОМегЛ: 10 мальчиков и 4 девочки в возрасте от 3 мес до 12 лет (6 пациентов младше 1 года), 13 из них получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и 1 – в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» с период с 1995 по 2020 г.

Уровень лейкоцитов крови находился в пределах $2,5–53,0 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки в костном мозге 20,2 – 90%.

Цитогенетическое исследование проводилось 10 пациентам. У 2 пациентов выявлена транслокация t(1;22). У 3 пациентов определялись различные варианты химерного гена *MLL*: 46XY?, t(10;11)(p11;q23)[14]/46XY[6], t(10;11) *MLL/MLLT10* и t(9;11)(p22;q23) *MLL-AF9*. У 4 пациентов определялся сложный кариотип: 45XY,-7, t(3;3)(q21q26), 48XY,+21,+21, der(17), 53XX,t(1;7)(q21;p15),der(1),+2,+6,+7,+7,der(7)t(1;7),+8,+10,+19[8]/46,XX[10] и 50,XX,+6,+7,+8,+13, der(11), add(p15), del(17)(q24). У 1 пациента цитогенетические аномалии не выявлены: 46XY.

Следовательно, в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016 г.) у 2 больных диагностирован ОМЛ (мегакариобластный) с транслокацией t(1;22)(p13.3;q13.1); у 2 – ОМЛ с транслокацией t(10;11); у 1 – ОМЛ с транслокацией t(9;11); у 4 – ОМЛ с комплексным (сложным) кариотипом и у 1 больного – ОМЛ с нормальным кариотипом.

При проведении диагностики всем больным осуществляли подробное иммунофенотипирование бластных клеток. В основе подхода лежит концепция EuroFlow [16], которая включает оценку линейности лейкоза по ориентационной пробе ALOT с последующим анализом бластных клеток согласно их линейной принадлежности (табл. 1).

Большинство пациентов (8 из 14) получали лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012; 3 – по AML-BFM 87 и 3 – по AML-BFM 2004. Протоколы НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и AML-BFM 2004 состояли из 4–5 курсов химиотерапии (ХТ). У пациентов, включенных в группы промежуточного и высокого рисков, ХТ включала 5 курсов: А1Е (Ага-С, ИДА, этопозид), НАМ (Ага-С 3000 мг/м² №6, митоксантрон), А1 (Ага-С 500 мг/м² 1–5-й дни и ИДА), hAM (Ага-С 1000 мг/м² и митоксантрон) и НАЕ (Ага-С 3000 мг/м² №6 и этопозид). Поддерживающая терапия состояла из постоянного приема 6-меркаптопурина, четырехдневных курсов Ага-С 1 раз в 28 дней и длилась до 73-й недели от начала индуктивного курса. В отличие от протокола AML-BFM 2004 в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2012 наряду с ХТ применялось эпигенетическое лечение (децитабин, вальпроевая и полностью транс-ретиноевая кислота – АТРА).

Протокол AML-BFM 87 состоял из: индукции ремиссии длительностью 8 дней, включавшей Ага-С 100 мг/м² в сутки внутривенно капельно 24 ч в 1–2-й дни, 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 ч каждые 12 ч в 3–8-й дни, даунорубин 60 мг/м² в сутки внутривенно капельно 1 ч в 3–5-й дни и велезид (VP-16) 150 мг/м² в сутки внутривенно капельно 2 ч в 6–8-й дни; консолидации ремиссии – Ага-С 75 мг/м² в сутки внутривенно струйно в 3–6-й, 10–13-й, 17–20-й и 24–27-й дни, даунорубин 30 мг/м² в сутки внутривенно капельно в течение 2 ч в 1, 8, 15 и 22-й дни, 6-МП 60 мг/м² в сутки внутрь ежедневно в 1–27-й дни; и 2 курсов ранней интенсификации –

Таблица 3. Панель моноклональных антител, использованная при диагностике МОБ у пациентки 3
Table 3. The panel of monoclonal antibodies used in the diagnosis of minimal residual disease (MRD) in women 3

№ пробы	Флуорохромы	V450	FITC	PE	APC	APC-H7
1		SYTO-41	CD41	CD19	CD42b	CD9
2		CD45	CD41a+CD61	CD7		
3		CD45	CD7	CD10		CD9

Таблица 4. Маркеры, использованные при диагностике МОБ у пациента 4
Table 4. Markers used in the diagnosis of MRD in patient 4

№ пробы	Флуорохромы	V500	V450	FITC	PE	PerCP Cy-5	PE-Cy-7	APC
1		CD45	CD9	CD61+42a	CD33	CD34	CD13	CD117

Табл. 5. Маркеры, использованные при диагностике МОБ у пациентки 5
Table 5. Markers used in the diagnosis of MRD in women 5

№ пробы	Флуорохромы	V500	V450	FITC	PE	Cy-5	APC	APC-H7
1		CD45	SYTO 41	CD58	CD19	CD34	CD10	CD38
2		CD45		CD61+CD42a	CD19		CD33	

Таблица 6. Маркеры оценки МОБ у больного 7
Table 6. Markers used in the diagnosis of MRD in patient 7

№ пробы	Флуорохромы	V450	V500	FITC	PE	PE-Cy5	PE-Cy7	APC	APC-H7
1		HLA-DR	CD45	CD61+CD42a	CD25	CD34	CD117	CD42b	CD9
2			CD45	SYTO-16		CD34		CD42b	

Aga-C 1000 мг/м² внутривенно капельно каждые 12 ч в 1–3-й дни и VP-16 125 мг/м² в сутки внутривенно капельно в 2–5-й дни.

С целью консолидации полученной ремиссии 2 пациентам проведена аллоТКМ.

Результаты

Диагноз ОМегЛ во всех случаях установлен на основании детального морфологического, цитохимического и иммунофенотипического обследования.

Костный мозг чаще средне- или гипоклеточный. По данным морфоцитохимического исследования выявлялось более 20% бластных клеток (от 20,2 до 90%, среднее количество составило 48). В большинстве случаев бластные клетки имели неправильные очертания и отростчатую цитоплазму, умеренное и высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, округлые ядра; цитоплазма характеризовалась базофилией и отсутствием зернистости. Однако в нескольких случаях бластные клетки не имели специфических морфологических признаков дифференцировки при морфологическом исследовании.

Для верификации диагноза ОМегЛ использовали антитела к мегакариоцитарным антигенам: CD61 (практически всегда в сочетании с CD42a), CD41a, CD42b. Следует отметить, что реакция с антителами к CD42b отрицательная лишь в 1 из 6 случаев, в этом случае положительная реакция отмечена с антителами к CD61+CD42a и CD41. В 1 случае антитела к CD61 не использовали, при этом отмечена положительная реакция с CD42b – 30%.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, экспрессия мегакариоцитарных антигенов на бластных клетках наиболее часто сочеталась с экспрессией общемиелоидных антигенов (CD33 – 9/13, CD13 – 5/13), маркера стволовых клеток (CD34 – 6/13), CD9 – 6/6. Необходимо отметить, что в 6 из 13 изученных случаев на бластных клетках присутствовал Т-клеточно-ассоциированный антиген CD7. Маркер CD117 обнаружен в 1/3 случаев – 3/9.

Совокупность иммунофенотипов у больных ОМегЛ представлена в табл. 2.

Наиболее интересные иммунофенотипы с признаками аберрантности, позволяющими мониторировать МОБ у больных, представлены на рис. 1–3.

Следует отметить, что у отдельных больных наряду с мегакариобластами присутствовала достаточно выраженная пропорция В-линейных предшественников. Эти клетки ни в одном из случаев не имели признаков аберрантности и расценены как нормальные В-линейные предшественники.

Лечение больных осуществлялось по протоколам, представленным в разделе «Материалы и методы». Ремиссия достигнута у 10 (71,4%) из 14 больных.

Уровни МОБ оценивали у 6 больных в различные сроки, в 1 случае – дважды: на 15 и 34-й дни, 26, 42, 50-й дни, 8 мес.

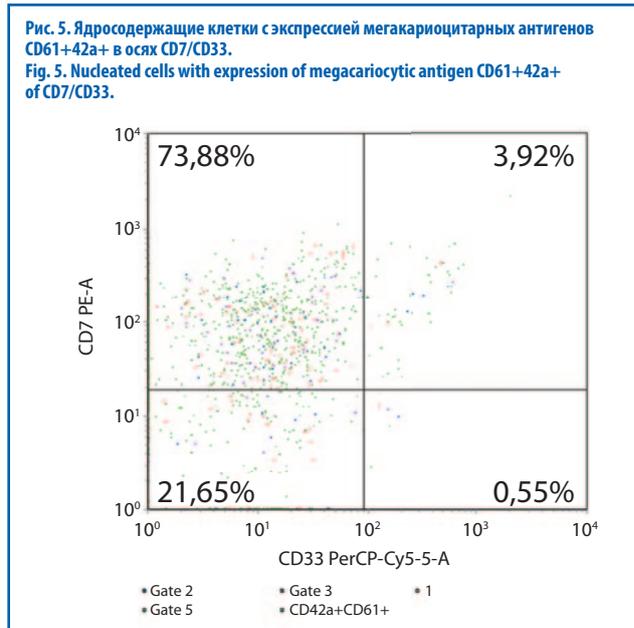
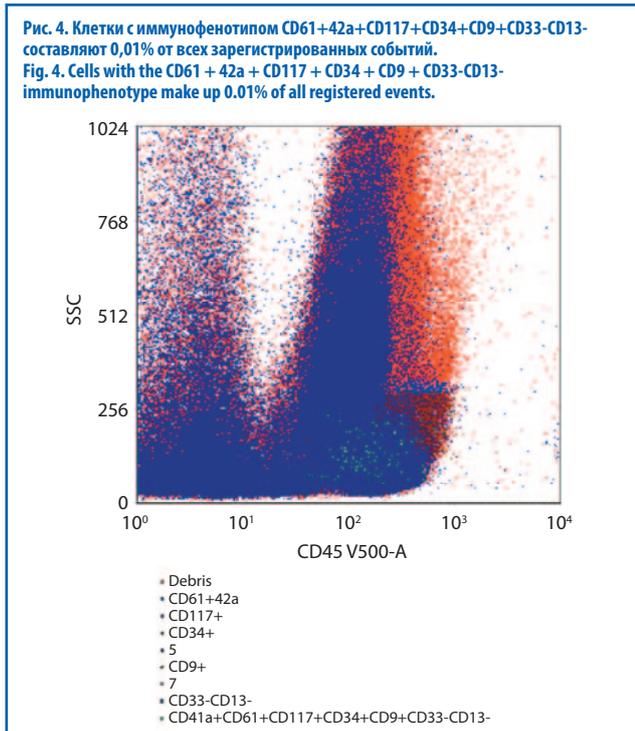
Приводим некоторые примеры определения МОБ у детей с ОМЛ М7 (ОМегЛ).

Больная С. (№3 в табл. 2). Оценка МОБ у данной пациентки впервые проведена после индукционного цикла АЕ с Дакогеном на 42-й день от установления диагноза. Морфологически бластные клетки в костном мозге составили 3,8%, пунктат клеточный, уменьшено количество лимфоцитов – 7,6%. Гранулоцитарный росток снижен – 20,2%, отмечена задержка созревания нейтрофилов на уровне миелоцитов. Эритроидный росток значительно раздражен (62,6%), умеренно выражены явления дизэритропоэза. Мегакариоциты в достаточном количестве.

Примененная панель антител при определении МОБ представлена в табл. 3.

Клетки с коэкспрессией мегакариоцитарных антигенов CD42b и CD41 составили 2,16% среди миелокариоцитов. Клетки с экспрессией CD41a/CD61 – 3,63%, с учетом слабой экспрессии CD45 содержание этих клеток среди миелокариоцитов составило 1,05%.

Уровень остаточных лейкозных клеток на 42-й день лечения ОМегЛ у данной пациентки ниже, чем число морфологически выявляемых бластов (3,8%), и составил 1,05%. Это соответствует МОБ-положительному статусу. Таким образом, у ребенка 7 мес с диагнозом ОМегЛ на 42-й день лечения оставались бластные клетки мегакариоцитарного ряда. Следует отметить, что при диагностике лейкоза нами не установлено иммунофенотипических особенностей злокачественных мегакариобла-



стов, поэтому оценка МОБ проводилась на основании определения бластных клеток с мегакариоцитарными антигенами. Единственной иммунофенотипической особенностью можно было бы считать экспрессию на бластных клетках антигена CD9, однако для использования данного антигена в оценке МОБ требуется дальнейшее накопление материала. У пациентки отсутствовала $t(1;22)$, хотя кариотип характеризовался рядом особенностей: 50,XX,+6,+7,+8:der(11)add(p15),+13,del(17)(q24).

Пример определения МОБ у ребенка 1 года и 8 мес (№4 в табл. 2) на 30-й день от постановки диагноза ОМегЛ. Морфологически пунктат костного мозга средноклеточный, полиморфный. Бластные клетки составляют 2,4%, лимфоциты – 22,4%. В гранулоцитарном ростке отмечается незначительное ускорение созревания нейтрофилов. Выражена моноцитарная реакция (13,6%). Эритроидный росток редуцирован (2,8%). Количество мегакариоцитов снижено.

При определении МОБ использовались следующие маркеры (табл. 4).

При определении МОБ I этапом объединены клетки с коэкспрессией антигенов CD61+42a, CD117, CD34, CD9. Из полученной популяции исключены клетки с экспрессией CD13 и CD33. Итоговое содержание клеток, соответствующих иммунофенотипу таковых при диагностике, составило 0,01%; рис. 4.

Пример определения МОБ у ребенка 5 мес, №5 в табл. 2. Определение МОБ у данной больной проведено через 50 дней от момента диагностики по окончании индукционного курса АЕ с Дакогеном. Морфологически пунктат костного мозга гипоклеточный. Бластные клетки составляют 2,8%, лимфоциты – 24,4%. Гранулоцитарный росток сужен (32,4%). Увеличено количество моноцитов (8,8%). Эритроидный росток раздражен (31,6%), есть явления дизэритропоэза. Мегакариоциты в достаточном количестве.

Окрашены 2 пробы, набор маркеров представлен в табл. 5.

Ядродержащие клетки в анализируемом образце костного мозга составили 96% (SYTO-41+). Отчетливой популяции (CD42a+CD61)-клеток не определялось, соответственно, нет подобных клеток с экспрессией CD33 (маркер присутствовал на мегакариобластах при диагностике). По-видимому, это можно рассматривать как эффективность проведенного лечения и МОБ-негативный статус.

Пример определения МОБ у пациента 7 лет, №6 в табл. 2.

Использованная при диагностике панель моноклональных антител указывала на мегакариобластный вариант острого

лейкоза с коэкспрессией антигена CD7: CD33+CD13-CD7+CD(42a+61)+CD41+CD9+CD71+MPO-HLA-DR-CD117-CD42b-.

На 15-й день лечения произведено определение МОБ.

При морфологическом исследовании пунктат костного мозга крайне беден клеточными элементами. Подсчет произведен на 100 клеток. Бластные клетки не найдены; преобладают лимфоциты (94,0%). Умеренно выражена плазмноклеточная реакция (4,0%). Эритроидный росток отсутствует. Мегакариоциты не найдены (уровень лейкоцитов крови – $0,59 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты – $8 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин – 9,8 г/дл).

При определении МОБ I этапом выделены ядродержащие синглетные клетки, и в их пределах взяты в гейт клетки с экспрессией мегакариоцитарных антигенов (CD42a+CD61)+ – 0,21% от миелокариоцитов.

Полученный гейт размещен в осях CD7/CD33. На рис. 5 видно, что коэкспрессия CD7 присутствует на 73,8% мегакариоцитарных клеток, в то время как CD33 практически отсутствует. Объединенный гейт (CD42a/CD61)+ CD7+ характеризуется слабой экспрессией CD45 (клетки-предшественники). Эти клетки составили 0,15% от миелокариоцитов. Данный процент клеток мог быть расценен как МОБ у данного пациента.

Повторное определение МОБ проведено на 34-й день лечения. По данным морфологического исследования пунктат костного мозга гипоклеточный. Бластные клетки не найдены, лимфоциты составляют 18,0%. В гранулоцитарном ростке (63,0%) отмечается преобладание зрелых форм (53,2%). Умеренно выражена моноцитарная реакция (13,8%). Содержание клеток эритроидного ростка снижено до 5,2%. Мегакариоциты единичные в препарате. На момент исследования уровень лейкоцитов крови составил $2,57 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – $72 \times 10^9/\text{л}$.

При проточно-цитометрическом определении МОБ в пределах гейта ядродержащих клеток, исключаящего дуплеты, выделены клетки с экспрессией CD42a, их количество составило 0,67%. Четкого кластера CD7+ событий в пределах клеток с экспрессией CD42a не наблюдалось, а в целом коэкспрессия CD7 на этих клетках составила 7,74%. Таким образом, клетки с иммунофенотипом, соответствующим таковому при диагностике лейкоза, – CD42a+CD33+CD13-CD7+ составили 0,02%, что близко к МОБ-негативному статусу.

Еще один пример. Мальчик, 1 год 7 мес, №7 в табл. 2. При диагностике определяется экспрессия миелоидного антигена CD33 при отсутствии CD117 и CD13, а также яркая экспрессия мегакариоцитарных антигенов CD42a, CD61, CD42b, CD41.

Поскольку в этом случае мегакариоцитарные маркеры монотипно экспрессированы на бластах, оценка МОБ проводилась как при ОМегЛ и включала 2 пробы (табл. 6).

При оценке МОБ последовательно выделены клетки, экспрессировавшие мегакариоцитарные антигены, в пределах

Таблица 7. Возрастные особенности состава клеток костного мозга
Table 7. Age-related characteristics of the bone marrow cells

Популяции клеток костного мозга	Процентное содержание клеточных популяций костного мозга в зависимости от возраста			
	дети до 1 года	дети от 1 до 7 лет	дети старше 7 лет	взрослые до 70 лет
CD34+ миелобласты составляют в среднем	1,4% (от 1 до 2%)	0,9% (0,6–1,6%)	0,6% (0,2–1,1%)	0,7% (0,3–1,3%)
Нейтрофилы	10,7% (6,2–15,0%)	16,7% (6,9–26,4%)	21,4% (12,8–29,4%)	22,8% (12,9–30,8%)
Эритроциты	8,4–10,3%			12,5–15,1%
В-линейные предшественники	15,5% (2,2–32,9%)	9,0% (1,3–22,8%)	2,0% (0,2–4,9%)	0,9% (0,0–2,6%)
Зрелые В-лимфоциты	1,4			2,8

клеток-предшественников CD45low с низкими уровнями бокового рассеяния (SSC). При оценке коэкспрессии на этих клетках CD117 и CD34 уровень МОБ составил 0,006%, что по всем международным критериям соответствует МОБ-негативному статусу.

Представленные примеры наглядно иллюстрируют возможности иммунодиагностики и определения уровней МОБ при ОМегЛ у детей.

Обсуждение

Нами приведены примеры диагностики и оценки МОБ при ОМегЛ у детей.

Интересно отметить, что у 3 пациенток младше 1 года в костном мозге присутствовало 2 популяции бластов: одна представлена нормальными В-линейными предшественниками, другая – опухолевыми мегакариобластами. В связи с этим необходимо остановиться подробно на особенностях кроветворения детей младшего возраста. Популяционный состав клеток костного мозга новорожденных и детей в возрасте менее 1 года значительно отличается от костного мозга детей более старшего возраста и взрослых [10]. В табл. 7 представлены возрастные особенности состава клеток костного мозга.

Таким образом, в костном мозге детей 1–2-го года жизни присутствуют популяции нормальных бластных клеток, относящихся к В-линейным и миелоидным предшественникам, и популяция В-линейных предшественников широко варьирует от 2,2 до 32,9%. Для точной морфоцитохимической и проточно-цитометрической диагностики острого лейкоза необходимо тщательное разделение бластной популяции на нормальные В-линейные, миелоидные и опухолевые бласты.

Иммунологически опухолевые клетки представлены мегакариобластами, на которых может присутствовать aberrантная коэкспрессия лимфоидных маркеров – чаще всего CD7, могут отсутствовать пан-миелоидные маркеры CD33 и CD13, а также отсутствовать некоторые из мегакариоцитарных маркеров, что также будет являться aberrантностью. Длительное время считалось, что мегакариоциты продуцируются общим бипотентным мегакариоцитарно-эритроидным предшественником (биМЭП). Иммунологически такая клетка в различных исследованиях охарактеризована как Lin–Sca1–cKit+CD34–FcγRII/III^{low}/– или Lin–Sca1–cKit+CD41–CD150+Endoglin–FcγRII/III–. Однако существовала гипотеза о том, что мегакариоцитопоэз протекает в обход биМЭП. В недавних исследованиях показано существование отдельной популяции гемопоэтических стволовых клеток, которые являются предшественниками клеток, продуцирующих тромбоциты. В крупных экспериментальных работах по трансплантации единственной клетки-предшественника также показано существование таких мегакариоцитарных предшественников, способных восстановить популяцию мегакариоцитов [17, 18]. Таким образом, в экспериментах получены данные о том, что клетка-предшественник мегакариоцитопоэза находится на более высоком уровне в иерархии гемопоэза, чем считалось прежде. Однако стадии мегакариоцитопоэза от такого предшественника до тромбоцитов все еще охарактеризованы недостаточно.

Для изучения мегакариоцитопоэза необходимо выделение мегакариоцитарных предшественников. Ранее для выделения из компартмента Lin–Sca1–cKit+ предшественников унипотентных мегакариоцитарных предшественников (уМКП) использовались такие маркеры, как CD9, CD41, CD150 в различных комбинациях. Однако ни один из этих маркеров не линейно-специфичен для мегакариоцитарной линии дифференцировки [18–20].

В исследовании Н. Nishikii и соавт. [18] показано, что CD42b (гликопротеин Ibα), который считается специфичным мембранным антигеном зрелых мегакариоцитов и тромбоцитов, экспрессируется уМКП внутри компартмента Lin–Sca1–cKit+. Также показано, что CD42b может использоваться для выделения уМКП: от 6 до 7% миелоидных предшественников с иммунофенотипом Lin–Sca1–cKit+CD34+FcγRII/RIII^{low}/– в норме экспрессируют CD42b. В то же время CD42b отсутствует на Lin–Sca1+cKit+ (LSK) клетках, на гранулоцитарно-моноцитарных предшественниках (Lin–Sca1–cKit+CD34+FcγRII/RIII+) и биМЭП. уМКП также имели мембранную экспрессию CD150, CD41high и CD9high, CD42c, CD42d и CD42a. При окраске по Романовскому–Гимзе уМКП имели морфологию одноядерных бластных клеток с базофильной цитоплазмой; морфологически сходство с мегакариоцитами отсутствовало. Через 5 дней культивации уМКП в жидких питательных средах в присутствии стволовых факторов роста и тромбопоэтина наблюдался рост однородной колонии крупных многоядерных клеток, морфологически сходных со зрелыми мегакариоцитами, позитивных по CD42b. При введении этих клеток мышам, получившим сублетальную дозу облучения, через 4 дня наблюдалось появление тромбоцитов в периферической крови. Также на этих клетках в отсутствие линейно-специфичных маркеров и Sca1 экспрессировались CD9 (ярко), CD150, CD41. Таким образом, сочетание CD42b и CD34 может использоваться для выделения уМКП.

Такой метод может применяться для установления уровня МОБ, так как количество клеток с иммунофенотипом Lin–cKit+(CD117+CD34+CD42b+ в костном мозге здорового донора не превышает 0,1% [21–23]. В то же время остается необходимость в подсчете клеток с таким иммунофенотипом в регенерирующем после цитостатического воздействия костном мозге, так как данные о таком подсчете в мировой литературе единичны. Кроме того, при выделении клеток с иммунофенотипом Lin–cKit+(CD117+CD34+CD42b+ при определении МОБ важно дополнительно определять клетки с aberrантным иммунофенотипом, соответствующим таковому при диагностике, например, клетки CD117+CD34+CD42b+CD7+, CD117+CD34+CD42b+CD41– и CD117–CD34–CD42b+CD9+.

Таким образом, выявление остаточных опухолевых клеток в ремиссии ОМегЛ принципиально отличается от выявления МОБ при других вариантах ОМЛ благодаря специфичному иммунофенотипу и низкому содержанию мегакариобластов в здоровом костном мозге. В целом можно отметить, что ОМегЛ является морфологически гетерогенным заболеванием, и оценка ряда новых подходов, в частности компьютерного моделирования с использованием экспертных систем искусственного интеллекта, основанных на морфологических и иммунологических признаках клеток, может способствовать дальнейшему уточнению критериев диагностики МОБ.

Заключение

При определении МОБ между курсами ХТ необходимо учитывать aberrантность опухолевых клеток при первичной диагностике, так как количество клеток с экспрессией мегакариоцитарных антигенов и мегакариоцитарных предшественников может быть увеличено по сравнению с нормой в связи с постцитостатической регенерацией костного мозга. Требуется использование нуклеотропных красителей для достоверного отделения ядросодержащих клеток с экспрессией мегакариоцитарных антигенов от тромбоцитов. Также необходима широкая панель антигенов как при диагностике – для выявле-

ния опухолеассоциированного aberrантного иммунофенотипа, так и при определении МОБ – для выделения клеток с истинной экспрессией мегакариоцитарных антигенов от миелоидных предшественников с агрегацией на них тромбоцитов. Построение унифицированных алгоритмов определения МОБ при ОМегЛ требует дальнейшего набора материала ввиду редкости заболевания и является перспективным, учитывая низкий процент мегакариобластов в норме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №18-29-09115.

Financing. The work was carried out with the financial support of the RFBR grant No. 18-29-09115.

Литература/References

- Von Boros J, Korenyi A. Über einen fall von akuter megakaryocytblasten-leukämie, zugleich einige bemerkungen zum. *Problem der akuten leukämie. Z Klin Med* 1931; 118: 679–718.
- Hahn AW, et al. Acute megakaryocytic leukemia: What have we learned. *Blood Rev* 2015. DOI: 10.1016/j.blre.2015.07.005
- Breton-Gorius J, Reyes F, Duhamel G, et al. Megakaryoblastic acute leukemia: identification by the ultrastructural demonstration of platelet peroxidase. *Blood* 1978; 51: 45–60.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7), a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 460–2.
- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). Eds. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. IARC: Lyon, 2017; p. 163.
- Луговская С.А., Почтарь М.Е. *Гематологический атлас. 4-е изд. М. – Тверь: Триада, 2016 [Lugovskaya SA, Postman ME. Hematological atlas. 4th ed. Moscow-Tver: Triada, 2016 (in Russian)].*
- Окорков А. *Диагностика болезней внутренних органов. Кн. 5-1. М.: Мед. лит-ра, 2019; с. 700 [Okorokov A. Diagnosis of diseases of internal organs. Book 5-1. Moscow: Med. liter, 2019; p. 700 (in Russian)].*
- Masetta R, Guidia V, Ronchini L, et al. The changing scenario of non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 138: 132–8.
- De Marchi F, Araki M, Komatsu N. Molecular features, prognosis, and novel treatment options for pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2019. DOI: 10.1080/17474086.2019.1609351
- Pont J, Souvignet A, Campos L, et al. Accurate Quantification of Fourteen Normal Bone Marrow Cell Subsets in Infants to the Elderly by Flow Cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2018; 94 (5): 627–36.
- Carroll A, Civin C, Schneider N, et al. The t(1;22) (p13;q13) is nonrandom and restricted to infants with acute megakaryoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1991; 78 (3): 748–52.
- Mercher T, Busson-Le Coniat M, Nguyen Khac F, et al. Recurrence of OTT-MAL fusion in t(1;22) of infant AML-M7. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 22–8.
- Inaba H, Zhou Y, Ablal O, et al. Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in childhood acute megakaryoblastic leukemia: a retrospective international study. *Blood* 2015; 126 (13): 1575–84.
- O'Brien MM, Cao X, Pounds S, et al. Prognostic features in acute megakaryoblastic leukemia in children without Down syndrome: a report from the AML02 multicenter trial and the Children's Oncology Group study POG 9421. *Leukemia* 2015; 344 (6188): 1173–8.
- Giri S, Pathak R, Prouet P, et al. Acute megakaryocytic leukemia is associated with worse outcomes than other types of acute myeloid leukemia. *Blood* 2014; 124 (25): 3833–4
- van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012; 26 (9): 1908–75. DOI: 10.1038/leu.2012.120; PMID: 22552007
- Miyawaki K, Iwasaki H, Jiroumaru T, et al. Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis. *Blood* 2017; 129 (25): 3332–43. DOI: 10.1182/blood-2016-09-741611; PMID: 28336526
- Nishikii H, Kanazawa Y, Umemoto T, et al. Unipotent Megakaryopoietic Pathway Bridging Hematopoietic Stem Cells and Mature Megakaryocytes. *Stem Cells* 2015; 33 (7): 2196–207. DOI: 10.1002/stem.1985
- Ferkowicz MJ, Starr M, Xie X, et al. CD41 expression defines the onset of primitive and definitive hematopoiesis in the murine embryo. *Development* 2003; 130: 4393–403; PubMed: 12900455
- Deutsch VR, Tomer A. Advances in megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis: From bench to bedside. *Br J Haematol* 2013; 161: 778–93; PubMed: 23594368
- Björklund E, Gruber A, Mazur J, et al. CD34+ cell subpopulations detected by 8-color flow cytometry in bone marrow and in peripheral blood stem cell collections: application for MRD detection in leukemia patients. *Int J Hematol* 2009; 90 (3): 292–302. DOI: 10.1007/s12185-009-0389-z; PMID: 19728029
- Wen Q, Goldenson B, Crispino JD. Normal and malignant megakaryopoiesis. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: e32. DOI: 10.1017/S1462399411002043; PMID: 22018018; PMCID: PMC4869998
- Macedo A, Orfao A, Ciudad J, et al. Phenotypic analysis of CD34 subpopulations in normal human bone marrow and its application for the detection of minimal residual disease. *Leukemia* 1995; 9 (11): 1896–901. PMID: 7475281

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака ленватинибом. Клинический случай и обзор литературы

К.В. Меньшиков^{✉1,2}, А.В. Султанбаев², К.Т. Ахметгареева¹, Д.О. Липатов¹

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

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

Аннотация

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), или печеночно-клеточный рак, – самая частая первичная злокачественная опухоль печени, характеризующаяся прежде всего неблагоприятным прогнозом. В Республике Башкортостан за 2019 г. и период январь–апрель 2020 г. диагноз ГЦР был установлен у 92 (62,6%) пациентов, среди них 68,47% – IV стадия опухолевого процесса. Международные профессиональные рекомендации предлагают проведение скрининга для выявления ГЦР на ранних стадиях. Согласно профессиональным рекомендациям лекарственная системная терапия является методом выбора при неоперабельном ГЦР. Одним из актуальных методов распространенной терапии ГЦР является ингибирование пути VEGF. Ленватиниб – препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ для лечения распространенного, не подлежащего локальному лечению ГЦР. В статье описан клинический случай успешной терапии пациента 67 лет с распространенным ГЦР, у которого назначение таргетной терапии ленватинибом при ГЦР, не подлежащем локальным методам лечения, привело к длительной стабилизации. С первых недель терапии наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента. Восстановлена трудоспособность. Терапия показала удовлетворительный профиль переносимости.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, таргетная терапия, ленватиниб, эффективность, переносимость

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Ахметгареева К.Т., Липатов Д.О. Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака ленватинибом. Клинический случай и обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 156–160. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200785

CLINICAL CASE

Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with lenvatinib. Case report and literature review

Konstantin V. Menshikov^{✉1,2}, Aleksandr V. Sultanbaev², Kamila T. Akhmetgareeva¹, Danila O. Lipatov¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) or liver cancer is the most common primary malignant tumor of the liver, which is characterized on the first place by a poor prognosis. HCC was diagnosed in 92 patients (62.6%) in 2019 and the period from January to April 2020 in the Republic of Bashkortostan, and among them, 68.47% had stage IV cancer. International professional guidelines suggest screening for early HCC detection. Systemic drug therapy is the treatment of choice for inoperable HCC according to professional guidelines. Inhibition of the VEGF pathway is one of the current methods of therapy for advanced HCC. Lenvatinib is a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced HCC that is not subject to local interventions. This article provides a description of a clinical case of successful treatment of a 67-year-old patient with advanced hepatocellular carcinoma. He was appointed for targeted therapy with lenvatinib for HCC that was not subject to local interventions, which led to long-term stabilization. There was a positive trend in the patient's condition from the first weeks of therapy. The working capacity was restored. The therapy showed a satisfactory tolerability profile.

Keywords: hepatocellular cancer, targeted therapy, lenvatinib, efficacy, tolerance

For citation: Menshikov KV, Sultanbaev AV, Akhmetgareeva KT, Lipatov DO. Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with lenvatinib. Case report and literature review. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 156–160. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200785

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ БГМУ, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКОД. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Ахметгареева Камилла Тагировна – аспирант каф. онкологии и патологической анатомии ФГБОУ БГМУ. E-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-1239

Липатов Данила Олегович – студент лечебного фак-та ФГБОУ БГМУ. E-mail: lipatov911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3193-9008

✉ Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Aleksandr V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Kamila T. Akhmetgareeva – Graduate Student, Bashkir State Medical University. E-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-1239

Danila O. Lipatov – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: lipatov911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3193-9008

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), или печеночно-клеточный рак, – самая частая первичная злокачественная опухоль печени, по данным разных авторов, от 70 до 90% опухолевой патологии приходится на ГЦР. ГЦР имеет крайне агрессивное течение, характеризуется прежде всего неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя выживаемость больных ГЦР по данным годового национального отчета США имеет тенденцию к улучшению, но не превышает 18% [1, 2].

Согласно мировой статистике смертность от рака печени составила 782 тыс. случаев в 2018 г. [3]. Соотношение смертности к заболеваемости достигает 0,93, что демонстрирует неблагоприятный прогноз при данной локализации. В Российской Федерации в 2019 г. выявлено 5989 пациентов с ГЦР, из них активно на профилактических осмотрах – всего 7,2%. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза составила 66,5%, выше только при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы – 67,3%. Индекс накопления контингента больных со злокачественными опухолями печени – 1,4, что является наряду с опухолями поджелудочной железы самым низким среди всех локализаций. Даже при раке легкого данный показатель в 2 раза выше [4, 5]. В Республике Башкортостан за 2019 г. и период январь–апрель 2020 г. выявлены 147 пациентов с первичными злокачественными опухолями печени. Диагноз ГЦР был установлен у 92 (62,6%) пациентов, среди них 68,47% – IV стадия опухолевого процесса, умерли 57 (61,95%) человек [6].

ГЦР развивается, как правило, в печени, инфицированной вирусами гепатита [вирусами гепатита В (HBV) или гепатита С (HCV)]. В последнее время в мире все большее внимание уделяется фоновым метаболическим нарушениям, таким как алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени, приводящим к развитию ГЦР. Несмотря на применение эффективных противовирусных препаратов для лечения вирусных гепатитов В и С, риск развития ГЦР остается значимым, особенно при выраженном фиброзе печени [7]. И на сегодняшний день не существует лекарственной терапии, блокирующей развитие ГЦР у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени [8].

Принимая во внимание значительные риски развития ГЦК и то, что наиболее полный набор вариантов лечения доступен лишь на ранних стадиях, международные профессиональные рекомендации предлагают проведение скрининга с применением ультразвукового исследования (УЗИ) и определением α -фетопротеина в сыворотке крови у всех пациентов с циррозом печени любой этиологии [9].

В отсутствие скрининга хирургическое лечение, в том числе трансплантация печени, возможно лишь у небольшого числа пациентов с ГЦР. Подавляющее же большинство пациентов с ГЦР имеют распространенную стадию заболевания и относятся к стадиям В, С и D по Барселонской классификации ГЦР, одобренной Американской и Европейской ассоциациями по изучению болезней печени.

Согласно мировым и российским рекомендациям (NCCN, EASL-EORTC, AASLD, RUSSCO и др.), пациентам с ГЦР, не подлежащим локальным методам лечения, назначается системная лекарственная терапия [10]. Одним из актуальных методов лечения распространенного ГЦР является ингибирование пути VEGF, что, в свою очередь, приводит к быстрым и устойчивым клиническим ответам [11]. Первым препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназ, продемонстрировавшим эффективность и зарегистрированным для терапии ГЦР, стал сорафениб. Сорафениб – мультикиназный ингибитор, оказывающий антипролиферативный эффект посредством блокады рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1, 2 и 3-го типов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α и β , KIT, Flt-3, RET и внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT [12]. В регистрационном исследовании III фазы SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) впервые было показано увеличение выживаемости больных распространенным ГЦР, не подлежащих локальным видам лечения [13].

Второй препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ для лечения распространенного, не подлежащего локальному лечению ГЦР – ленватиниб. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, мишенью которого являются рецепторы VEGF-1, 2 и 3, рецепторы FGF-1, 2, 3 и 4, PDGFR α , RET и c-KIT. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в качестве 1-й линии лечения распространенного ГЦР по результатам опубликованных исследований III фазы. REFLECT – это открытое исследование III фазы по оценке не меньшей эффективности и безопасности ленватиниба (n=478) по сравнению с сорафенибом (n=476) при применении в качестве системной терапии 1-й линии у пациентов с ГЦР [14]. Дизайн клинического исследования представлен на рис. 1.

В исследовании REFLECT ленватиниб сравнивался со стандартной терапией неоперабельного ГЦР (нГРЦ) – сорафенибом. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе ленватиниба, составляла 13,6 мес (95% доверительный интервал ДИ 12,1–14,9 мес) в сравнении с 12,3 мес (95% ДИ 10,4–13,9 мес) в группе сорафениба (отношение рисков – ОР 0,92; 95% ДИ 0,79–1,06) [14]. На рис. 2 представлена первичная конечная точка: оценка ОВ методом Каплана–Мейера. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,4 мес (95% ДИ 6,9–8,8 мес), а медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 8,9 мес (95% ДИ 7,4–9,2 мес) при лечении ленватинибом, в сравнении с медианой ВБП 3,7 мес [95% ДИ 3,6–4,6 мес] (ОР 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77; $p < 0,00001$) и медианой ВДП, составляющей 3,7 мес, при терапии сорафенибом [95% ДИ 3,6–5,4 мес] (ОР 0,63; 95% ДИ 0,53–0,73; $p < 0,00001$) [14]. Кроме того, при терапии ленватинибом наблюдался значительно более высокий показатель частоты объективных ответов (ЧОО) – 24% по сравнению с терапией сорафенибом – 9% (коэффициент неравенства: 3,13; 95% ДИ 2,15–4,56; $p < 0,00001$) [14]. ЧОО рассчитывалась в соответствии с критериями mRECIST [14].

Рис. 1. Дизайн клинического исследования REFLECT.
Fig. 1. The design of the REFLECT study.

ПАЦИЕНТЫ С НГЦР (n=954)	СТРАТИФИКАЦИЯ	РАНДОМИЗАЦИЯ 1:1	ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА
<p>Критерии включения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Без предыдущей системной терапии по поводу нГЦР • 1 или несколько измеримых целевых очагов поражений по mRECIST • Стадия В (неприменимо для TACE) или стадия С по BCLC • Класс А по шкале Чайлда–Пью • ОС по ECOG ≤ 1 • Нормальная функция органов <p>Критерии исключения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поражение печени ≥ 50% • Явная инвазия желчного протока • Инвазия главной ветви воротной вены (Vp4)^a 	<p>Регион: Азиатско-Тихоокеанский или Западный</p> <p>МИПВ и/или ВПР: да или нет</p> <p>ОС по ECOG: 0 или 1</p> <p>Масса тела: <60 кг или ≥60 кг</p>	<p>Ленватиниб Масса тела <60 кг: 8 мг Масса тела ≥60 кг: 12 мг 1 раз в день (n=478)</p> <p>Сорафениб 400 мг 2 раза в день (n=476)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ОВ <p>ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВБП • ВДП • ЧОО • Качество жизни, связанное со здоровьем • Безопасность

Примечание. МИПВ – макроскопическая инвазия портальной вены, ВПР – внепеченочное распространение, ОС – общее состояние.

Рис. 2. Первичная конечная точка: оценка ОВ по методу Каплана–Мейера (адаптировано из М. Kudo и соавт., 2018 [14]).
Fig. 2. The primary endpoint: The Kaplan-Meier method for the analyzation of overall survival (adapted from M. Kudo et al., 2018 [14]).

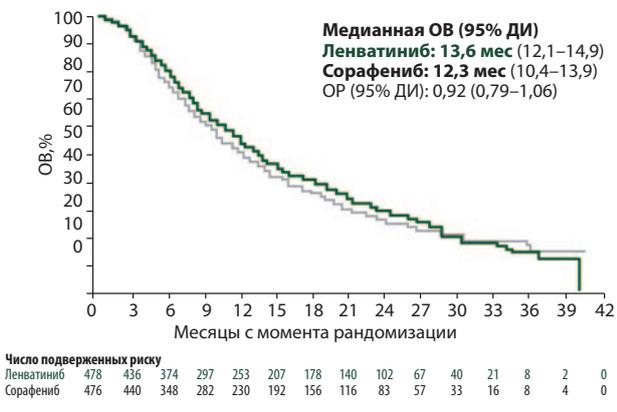


Рис. 3. КТ ОБП, начало контрастирования.
Fig. 3. Computed tomography (CT) scan of the abdomen, the beginning of contrast-injection.



Рис. 4. КТ ОБП, венозная фаза. Сумма наибольших диаметров целевых очагов 203 мм.
Fig. 4. Venous phase abdominal CT. The sum of the longest diameter of the target lesions is 203 mm.



Среди пациентов, получавших ленватиниб, наиболее частыми связанными с лечением нежелательными явлениями (НЯ) любой степени выраженности были: артериальная гипертензия (42,2%), диарея (38,7%), снижение аппетита (34,0%) и снижение массы тела (30,9%) [14]. В группе, получавшей сорафениб, наиболее частыми НЯ были ладонно-подошвенная эритродизестезия [ладонно-подошвенный синдром] (52,4%), диарея (46,3%), гипертензия (30,3%) и снижение аппетита (26,3%) [14]. Во время исследования НЯ возникли у 98,7% па-

Рис. 5. КТ ОБП через 6 мес от начала терапии ленватинибом, начало контрастирования.
Fig. 5. Abdominal CT scans 6 months after starting lenvatinib therapy, the beginning of contrast-injection.



Рис. 6. КТ ОБП через 6 мес от начала терапии ленватинибом, венозная фаза. Сумма наибольших диаметров целевых очагов 184 мм.
Fig. 6. Venous phase abdominal CT scans 6 months after starting lenvatinib therapy. The sum of the longest diameter of the target lesions is 184 mm.



циентов в группе, получавшей ленватиниб, и у 99,4% пациентов в группе, получавшей сорафениб [14].

Достаточно интересные данные получены при изучении такого важного фактора, как качество жизни. Данное исследование проводилось при помощи стандартного опросника по качеству жизни, связанному со здоровьем, EORTC QLQ-C30, и ГЦР-специфического опросника, связанного со здоровьем, EORTC QLQ-HCC18. Опросники заполнялись на исходном уровне, в последующем в 1-й день каждого цикла терапии и на этапе заключительного визита. Больше 98% пациентов заполнили опросники в каждой временной точке. Для большинства доменов влияние на HRQL было в целом аналогичным между ленватинибом и сорафенибом. Согласно опроснику EORTC-QLQ-C30 пациенты, получавшие ленватиниб, отмечали клинически значимую задержку в ухудшении ежедневной активности, боли и диареи по сравнению с пациентами, получавшими сорафениб. Согласно опроснику EORTC-QLQ-HCC18 пациенты, получавшие ленватиниб, отмечали клинически значимую задержку в ухудшении питания и самочувствия по сравнению с пациентами, получавшими сорафениб [15].

Таким образом, ленватиниб продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с сорафенибом с точки зрения ОВ у пациентов с неоперабельным ГЦР (13,6 мес для ленватиниба и 12,3 мес для сорафениба) и позволил достичь статистически достоверного и клинически значимого улучшения ВБП, ВДП, ЧОО и сохранения качества жизни в сравнении с сорафенибом в этой популяции.

Таблица 1. Динамика изменения размера таргетного очага по данным КТ
Table 1. The dynamics of the size of the target lesions according to CT data

Локализация/дата	17.02.2016	04.08.2016	18.02.2017	14.08.2017	Декабрь 2017
Печень (сумма таргетных очагов /процент изменения)	203 мм	184 мм (-9%)	157 мм (-23%)	162 мм (+3%)	Увеличение более чем на 20%

Таблица 2. НЯ на фоне терапии левватинибом
Table 2. Adverse effects against the background of lenvatinib therapy

НЯ	Степень по СТCAE 5.0
Кожная токсичность	2
Артериальная гипертензия	2
Головная боль	1
Диарея	1

Клинический случай

Пациент Д., 67 лет, мужчина, масса тела 71,3 кг, болен с декабря 2015 г. Жалобы на слабость, боли в правом подреберье, снижение массы тела до 10% от исходной. В феврале 2016 г. обратился в поликлинику по месту жительства, где по данным проведенного УЗИ выявлено наличие опухоли печени. Пациент направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер г. Уфы.

В условиях онкологического диспансера пациент дообследован. Выявлено повышение онкомаркера α -фетопротейна, уровень которого составил 127 нг/мл на момент обращения. Под контролем УЗИ произведена биопсия опухоли печени, диагноз верифицирован морфологически: балочный рисунок печени сохранен, зернистая дистрофия гепатоцитов с воспалительной инфильтрацией перидуктальных трактов и фрагментом опухоли с выраженным фиброзом стромы. Полиморфные клетки образуют трабекулы и железисто-подобные структуры. Заключение – ГЦР.

Проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости (ОБП), органов малого таза. По результатам обследования выявлено распространенное заболевание – многоузловая опухоль печени с множественными метастазами в легкие.

При первоначальной оценке функции печени пациент не имел признаков энцефалопатии, по данным КТ асцит незначительный, альбумин 32 г/л, международное нормализованное отношение 1,4, уровень общего билирубина 37,6 мкмоль/л.

Диагноз: ГЦР IV стадии T3VN0M1 гр. IV. Метастазы в легкие. BCLC C. Класс цирроза В по Чайлду–Пью.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 1-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3; хронический панкреатит, ремиссия; хронический гастрит, ремиссия; мочекаменная болезнь; хронический пиелонефрит, стадия ремиссии.

На начало терапии статус по ECOG – 1 балл, общее состояние удовлетворительное. Основные жалобы на слабость 1–2-й степени, боли в правом подреберье 1-й степени, купирующиеся нерегулярным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, снижение массы тела до 10% от исходной. Пациент отмечал снижение трудоспособности.

На начало терапии имелся сливной таргетный очаг в печени с преимущественным поражением правой доли – 203 мм, нетаргетные очаги – метастазы в легкие до 5 мм, свободная жидкость в брюшной полости в незначительном количестве (рис. 3, 4).

В феврале 2016 г. больной начал терапию левватинибом в дозе 12 мг/сут внутрь однократно.

Через 6 мес от начала терапии при контрольном обследовании на КТ с контрастированием было зарегистрировано уменьшение суммы таргетных очагов до 184 мм (-9% от исходной), что соответствует стабилизации по критериям mRECIST (рис. 5, 6).

При последующем исследовании в феврале 2017 г. выявлено уменьшение суммы диаметров до 157 мм (-23% от исходной), а в августе 2017 г. зафиксирован небольшой рост таргетных очагов на 3%, что расценено как стабилизация заболевания (табл. 1).

Состояние пациента на протяжении всего периода терапии левватинибом оставалось удовлетворительным, статус по ECOG – 1 балл. Жалобы на слабость 1-й степени сохранялись, масса тела оставалась стабильной, в пределах 10% от исходной. Трудоспособность сохранялась, пациент выполнял все необходимые работы по дому самостоятельно.

НЯ представлены в табл. 2. Выраженность НЯ не превышала 2-й степени.

НЯ носили контролируемый характер, редуции дозы левватиниба, как и отмены, не потребовали. Артериальная гипертензия купировалась приемом антигипертензивных препаратов по рекомендации кардиолога.

Лабораторные показатели на протяжении лечения оставались стабильными и не потребовали коррекции.

Прогрессирование заболевания зарегистрировано на 22-м месяце терапии, в декабре 2017 г. по данным КТ согласно критериям mRECIST. Левватиниб был отменен. Попытка терапии 2-й линии не предпринималась, так как клинически отмечалось стремительное ухудшение состояния. Пациент умер на фоне прогрессии ГЦР через 23 мес от начала лечения левватинибом.

Заключение

Назначение таргетной терапии левватинибом пациенту с ГЦР, не подлежащим локальным методам лечения, привело к стабилизации, сохранявшейся на протяжении более 22 мес. С первых недель терапии наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента. Была восстановлена трудоспособность, сохранялась возможность активно заниматься повседневной деятельностью. Терапия показала удовлетворительный профиль переносимости у пациента с коморбидной патологией. НЯ, связанные с терапией, были краткосрочными и не влияли на качество жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

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

This work was supported by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Литература/References

1. Torre LA, Siegel RL, Elizabeth M. Ward and Ahmedin Jemal. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends – An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 16–27.
2. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (9).
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахазадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shahazadova. MNI/OI them. PA Herzen is a branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020 (in Russian)].
5. Ахметгареева К.Т., Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Заболеваемость первичным раком печени в Республике Башкортостан. В кн.: Белые ночи 2020. Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. СПб., 2020; с. 22 [Akhmetgareeva KT, Lipatov ON, Menshikov KV, Sultanbaev AV. The incidence of primary liver cancer in the Republic of Bashkortostan. In the book: White Nights 2020. Abstracts of the VI St. Petersburg International Oncological Forum. Saint Petersburg, 2020; p. 22 (in Russian)].
6. Tseng C-H, Hsu Y-C, Chen T-H, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 1039–52.
7. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393: 1453–64.
8. Kubota N, Fujiwara N, Hoshida Y. Clinical and Molecular Prediction of Hepatocellular Carcinoma Risk. *J Clin Med* 2020; 9: 3843.
9. Pazgan-Simon M, Simon KA, Jarowicz E, et al. Hepatitis B virus treatment in hepatocellular carcinoma patients prolongs survival and reduces the risk of cancer recurrence. *Clin Exp Hepatol* 2018; 4 (3): 210–6. DOI: 10.5114/ceh.2018.78127
10. Бредер В.В., Лактионов К.К., Давыдов М.М. Лекарственное лечение гепатоцеллюлярного рака: практические вопросы и решения. *Медицинский совет*. 2017; 14: 11–23 [Breder VV, Laktionov KK, Davydov MM. Lekarstvennoe lechenie gepatotselluliarnogo raka: prakticheskie voprosy i resheniia. Meditsinskii sovet. 2017; 14: 11–23 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-14-11-23
11. Kieran MW, Kalluri R, Cho YI. The VEGF pathway in cancer and disease: responses, resistance, and the path forward. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2.
12. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (5): 326–34.
13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359 (4): 378–390.
14. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73.
15. Vogel A, Qin S, Kudo M, et al. Health-Related Quality of Life (HRQOL) and Disease Symptoms in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) Treated with Lenvatinib (LEN) or Sorafenib (SOR). *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. S): v209–v268. DOI: 10.1093/annonc/mdx369.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Изолированные метастазы в селезенку при раке ободочной кишки: клинические наблюдения

Н.А. Огнерубов^{1,2}, Т.С. Антипова³, М.А. Огнерубова²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

³ООО «ПЭТ-Технологии», Центр ядерной медицины, Тамбов, Россия

Аннотация

Изолированные метастазы в селезенку при колоректальном раке после радикального хирургического лечения встречаются довольно редко. Такая частота метастазирования объясняется анатомическими, функциональными и иммунологическими особенностями селезенки. В литературе описываются, как правило, одиночные случаи с последующим их систематическим анализом и обсуждением. Большинство случаев протекает бессимптомно и диагностируется случайно, при проведении различных методов визуализации, включая повышенный уровень опухолевых маркеров. Большинство пациентов имеют безрецидивную выживаемость в течение 3–144 мес после хирургического лечения первичной опухоли. По характеру поражения метастазы могут быть синхронными и метасинхронными, а также одиночными и множественными.

Цель. Обсудить 2 клинических наблюдения изолированного метастатического поражения селезенки у больных после хирургического лечения рака селезеночного угла ободочной кишки.

Материалы и методы. Мы наблюдали 2 пациентки женского пола, 68 и 70 лет, с изолированным метастатическим поражением селезенки после радикального хирургического лечения по поводу рака селезеночного угла ободочной кишки.

Результаты. Оба случая расценены как метасинхронные с интервалом отсутствия проявлений болезни 21 и 10 мес соответственно. По поводу рака селезеночного угла IIb и IIc стадии больным выполнена левосторонняя гемиколэктомия с последующей адъювантной полихимиотерапией по схеме FOLFOX, 6 циклов. При гистологическом исследовании выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома с прорастанием всех слоев стенки и врастанием в окружающую клетчатку. Метастазы в лимфатических узлах отсутствовали. В процессе динамического наблюдения при очередном осмотре с помощью ультразвукового исследования выявлено метастатическое поражение селезенки с последующим подтверждением позитронно-эмиссионной томографией/компьютерной томографией. Клиническая картина отсутствовала. Временной интервал после операции до постановки диагноза составил 21 и 10 мес. Произведено оперативное вмешательство в объеме спленэктомии. Интраоперационно установлено изолированное поражение селезенки при отсутствии других проявлений болезни. При гистологическом исследовании в селезенке – метастаз, имеющий строение аналогично первичной опухоли. В послеоперационном периоде проводилась полихимиотерапия по схеме XELOX – 6 циклов. На протяжении 5 и 26 мес больные живут без признаков возврата заболевания.

Заключение. Изолированное поражение селезенки встречается крайне редко, чаще при локализации первичной опухоли в левой половине ободочной кишки. Приведенные случаи иллюстрируют необходимость и важность наблюдения больных после хирургического лечения при раке толстой кишки. Применение позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии позволяет уточнить истинную распространенность опухолевого процесса, исключая инвазивные методы. Хирургическое лечение в объеме спленэктомии с последующей химиотерапией является основной лечебной опцией. В одном случае метастазы носили множественный характер, в другом – солитарный. Больные живы без признаков возврата заболевания 26 и 5 мес.

Ключевые слова: рак толстой кишки, селезенка, изолированные метастазы, лечение

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Огнерубова М.А. Изолированные метастазы в селезенку при раке ободочной кишки: клинические наблюдения. Современная онкология. 2021; 23 (1): 162–166. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200750

BEST PRACTICE

Isolated splenic metastases from colon cancer: clinical observations

Nikolai A. Ognerubov^{1,2}, Tatyana S. Antipova³, Marina A. Ognerubova²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

³PET-Technology, Tambov, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ГГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

Антипова Татьяна Сергеевна – врач ООО «ПЭТ-Технологии», Центр ядерной медицины. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Огнерубова Марина Александровна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД. E-mail: gostyayeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (of Law), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

Tatyana S. Antipova – doctor, PET-Technology. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Marina A. Ognerubova – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: gostyayeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

Abstract

Isolated splenic metastases from colorectal cancer after radical surgical treatment are quite rare. This frequency of metastases is explained by the anatomical, functional and immunological characteristics of the spleen. The literature usually describes single clinical cases followed by accompanied systematic analysis and discussion. Most of the cases are asymptomatic and are accidentally diagnosed, during different types of imaging tests, including increased levels of tumor markers. The progression free survival was 3 – 144 months after surgical treatment of the primary tumor in most of the patients. By the nature of the lesion, metastases can be synchronous and metachronous, as well as solitary and multiple.

Aim. To discuss two clinical observations of isolated splenic metastases in patients after left colic flexure cancer surgical treatment.

Materials and methods. We observed 2 female patients, 68 and 70 years old, with isolated splenic metastatic after left colic flexure cancer radical surgical treatment.

Results. Both cases are considered to be metachronous and the interval of absence of disease manifestations are 21 and 10 months, respectively. The patients with stage IIB and IIC left colic flexure cancer underwent left hemicolectomy followed by adjuvant polychemotherapy using regimen with 6 cycles of FOLFOX. The histological study revealed a moderately differentiated adenocarcinoma with invasion into all layers of the wall and into the surrounding tissue. There were no lymph node metastases. In the course of dynamic observation, during the next examination with the help of ultrasound examination we revealed splenic metastasis, and confirmed this using positron emission tomography/computed tomography. The disease was without clinical picture. The time interval after the surgery before diagnosis was 21 and 10 months, respectively. Surgery was performed in the volume of splenectomy. Isolated splenic metastases in the absence of other manifestations of the disease were found intraoperatively. The histological study showed the splenic metastasis of the same type of cancer as the primary tumor. The polychemotherapy using regimen with 6 cycles of XELOX was performed during the postoperative period. Patients are alive without signs of the disease over the period of 5 and 26 months, respectively.

Conclusion. Isolated splenic metastases are extremely rare, more often when the primary tumor is located in the left side of the colon. The showed cases illustrate the need and importance of the monitoring the patients after surgical treatment for colon cancer. The use of positron emission tomography/computed tomography helps to understand the real prevalence of the tumor process, without using invasive methods. The surgery in the volume of splenectomy followed by chemotherapy are the main therapeutic options. In one clinical case, the metastases were multiple, and in the other one – was solitary metastasis. Patients are alive without signs of the disease over the period of 5 and 26 months, respectively.

Keywords: colon cancer, spleen, isolated metastases, treatment

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS, Ognerubova MA. Isolated splenic metastases from colon cancer: clinical observations. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 162–166. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200750

Введение

Первичные или вторичные опухоли селезенки встречаются в 7–34% случаев у больных раком, а частота микрометастазов в селезенку, обусловленных колоректальной карциномой, составляет 2% [1].

Причиной их развития чаще всего являются опухоли, обладающие высоким метастатическим потенциалом, – рак молочной железы, легких, яичников и толстой кишки [2–6].

Выделяют 3 пути метастазирования колоректального рака в селезенку посредством селезеночной артерии, селезеночной вены и лимфатических сосудов. Большинство авторов отдают предпочтение гематогенному пути [7].

В 1969 г. W. Dunbar и соавт. опубликовали первое сообщение об изолированном метастазе в селезенку при колоректальном раке [8]. С тех пор палитра публикаций представлена описанием отдельных случаев и систематических обзоров уже имеющихся сообщений [9–15].

По своему характеру метастазы могут быть синхронными, когда диагноз ставится одновременно с первичной опухолью, и метакронными – развиваются через различное время по окончании лечения.

A. Pisanu и соавт. (2007 г.) описали только 3 случая синхронных изолированных метастазов и 41 наблюдение метакронного характера при колоректальном раке [13].

N. Rosa и соавт. (2010 г.) описали случай синхронного метастазирования в селезенку у пациентки 74 лет с опухолью селезеночного угла ободочной кишки [9].

В 2011 г. G. Abi Saad и соавт. в литературном обзоре ссылаются на описание 4 наблюдений синхронного метастазирования [10].

Чаще всего метастазы наблюдаются при гистологическом варианте первичной опухоли, имеющей строение аденокарциномы [2].

В 2011 г. G. Abi Saad и соавт. опубликовали результаты поиска статей по изолированному поражению селезенки при колоректальном раке по базе данных PubMed и Medline за период с 1966 по 2010 г. Всего в англоязычной литературе за этот период описаны 26 пациентов. Причем у 15 идентифицированы метастазы в регионарные лимфатические узлы. Пер-

вичная опухоль при этом чаще (18 наблюдений) располагалась в левой половине и прямой кишке. Что касается уровня раково-эмбрионального антигена, то он повышен в 73% случаев. Всем пациентам после установления диагноза выполнена спленэктомия. Общая выживаемость при этом составила 19,5 мес [10].

В 2020 г. L. Ну и соавт. опубликовали случай множественного метастазирования рака сигмовидной кишки в селезенку у 48-летней пациентки через 21 мес после лапароскопической радикальной резекции сигмовидной кишки. Диагноз изолированных метакронных множественных метастазов установлен с помощью позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ). По этому поводу выполнена лапароскопическая спленэктомия с последующей полихимиотерапией (ПХТ). Наряду с этим авторы приводят результаты сравнительного анализа 34 случаев, посвященных данной проблеме. За период с 1969 по 2017 г. по базе данных PubMed авторы выявили 34 статьи по изолированному поражению селезенки, из них 28 – это метакронные метастазы, и только 6 – синхронные. Возраст больных колебался от 33 до 81 года. При этом до 60 лет – 37,9% пациентов, а старше – 62,1%, медиана возраста – 63,5 года. Из них мужчин – 15, а женщин – 14, т.е. встречаются практически с одинаковой частотой. Авторы показали, что по мере роста стадии наблюдается увеличение вероятности метастатического поражения селезенки. Так, на долю II стадии пациентов с установленным диагнозом метастатического поражения приходилось 26,9%, а III стадии – 69,2%. Практически у всех больных наблюдались единичные метастазы и только лишь в одном случае – множественные [15].

Длительность безрецидивного периода с момента лечения первичной опухоли до обнаружения метастатического поражения селезенки составила от 3 до 144 мес, в среднем 40 мес [10].

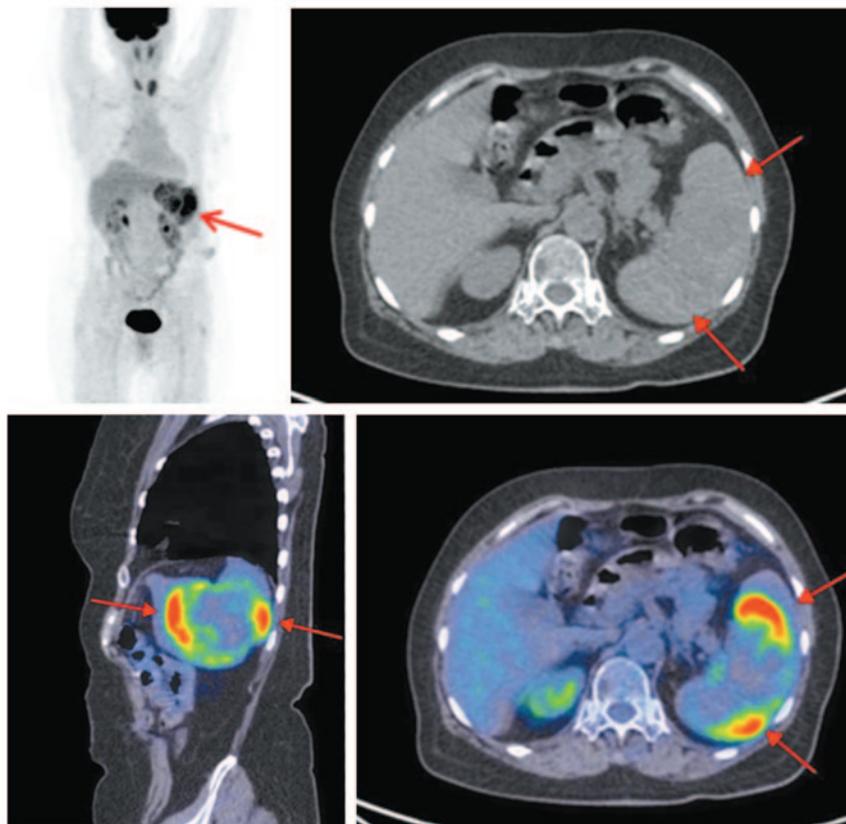
Результаты

Мы наблюдали 2 пациенток с изолированными метакронными метастазами в селезенку после левосторонней гемиколэктомии по поводу рака селезеночного угла ободочной кишки.

Больная К., 68 лет. Ранее, в ноябре 2016 г., ей выполнено экстренное оперативное вмешательство по поводу опухоли

Рис. 1. Больная К., 68 лет. На МIP ПЭТ и совмещенных ПЭТ/КТ в саггитальной и аксиальной проекциях определяется умеренное увеличение селезенки неоднородной плотности за счет сливных гиподенсных образований размером до 25×15 мм с повышенной фиксацией РФП, SUVmax 6.52.

Fig. 1. Patient K., 68 years old. Sagittal and axial MIP positron emission tomography and combined positron emission tomography/computed tomography images showed an enlarged spleen of heterogeneous density due to the numerous hypodense lesions with the increased uptake of radiopharmaceutical, the size was 25×15 mm, SUVmax of 6.52.



селезеночного угла, осложненной острой толстокишечной обтурационной непроходимостью. При интраоперационной ревизии выявлена стенозирующая опухоль селезеночного угла без признаков прогрессирования. Выполнена левосторонняя гемиколэктомия. При гистологическом исследовании обнаружена изъязвленная умеренно дифференцированная аденокарцинома с прорастанием всей стенки и врастанием в окружающую клетчатку. Метастазов в лимфоузлах и большим сальнике нет. Установлена Пб рТ4bN0M0 стадия. В послеоперационном периоде проводилась адъювантная ПХТ по схеме FOLFOX – 6 циклов. В процессе динамического наблюдения в соответствии с рекомендациями пациентке регулярно выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ) и КТ органов брюшной полости. В октябре 2018 г. выполнена рентгеновская КТ (РКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Селезенка увеличена: 130×60 мм, в венозной фазе в среднем и нижнем сегментах визуализируется зона пониженной плотности неоднородной структуры, с четкими, бугристыми полициклическими контурами – конгломерат из множественных округлых очагов размером 60×45 мм. Заключение: множественные метастазы в селезенку. С целью подтверждения диагноза и установления распространенности опухолевого процесса выполнена ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой. На МIP ПЭТ и совмещенных ПЭТ/КТ в саггитальной и аксиальной проекциях определяется умеренное увеличение селезенки в криокаудальном размере до 124×50 мм с четкими ровными контурами, неоднородной плотности за счет наличия сливных гиподенсных образований размером до 25×15 мм, общим размером 55×45 мм, с повышенной фиксацией радиофармпрепарата (РФП), SUVmax 6.52. Каких-либо отдаленных проявлений болезни не выявлено. Установлен диагноз: множественные изолированные метастазы в селезенку (рис. 1).

По поводу этого в декабре 2018 г. выполнена лапаротомия. При ревизии выявлены множественные метастазы в селезенку. Метастазы в забрюшинные и парааортальные лимфоузлы

и другие органы не обнаружены. Произведена спленэктомия. Макроскопически: селезенка размером 13×6 см, на разрезе состоит из отдельных узлов размером 2,5×3 см, сливающихся между собой, белесоватого цвета. При гистологическом исследовании в селезенке метастаз изъязвленной умеренно дифференцированной аденокарциномы, аналогичной первичной опухоли. В послеоперационном периоде проведено 6 циклов ПХТ по схеме XELOX. В январе 2021 г. выполнена ПЭТ/КТ. Признаков метаболической активности не выявлено. Пациентка осмотрена в феврале 2021 г. – возврата заболевания нет.

В представленном наблюдении у больной клинические проявления заболевания отсутствовали. Метастатическое поражение селезенки реализовалось по прошествии 21 мес с момента выполнения радикального хирургического вмешательства по поводу осложненного варианта рака селезеночного угла ободочной кишки. По данным ПЭТ/КТ выявлены множественные изолированные метастазы в селезенку. Проведено лечение в объеме спленэктомии с последующей химиотерапией (ХТ). Больная жива без возврата заболевания в течение 26 мес.

Больная М., 70 лет. В октябре 2019 г. по поводу рака селезеночного угла ободочной кишки стадии Пс рТ4bN0M0, осложненного частичной толстокишечной непроходимостью, выполнена левосторонняя гемиколэктомия. При гистологическом исследовании опухоль имела строение изъязвленной умеренно дифференцированной аденокарциномы с прорастанием всех слоев стенки кишки и врастанием в окружающую клетчатку. Лимфоузлы без признаков опухолевого роста. С адъювантной целью проведено 6 циклов ПХТ по схеме FOLFOX. Находилась на диспансерном наблюдении. Клинические признаки болезни отсутствовали. При очередном УЗИ органов брюшной полости в августе 2020 г. в верхнем полюсе селезенки выявлено образование размером 20×13 мм повышенной эхогенности с неровными контурами. Для уточнения диагноза и распространенности опухолевого процесса выполнена ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой. По данным ПЭТ/КТ в верхнелатеральном секторе селезенки определяется очаг размером 20×15 мм с повышенной

Рис. 2. Больная М., 70 лет. На МIP ПЭТ и совмещенных ПЭТ/КТ в аксиальной проекции определяется очаг повышенной фиксации РФП в верхнелатеральном секторе селезенки размером 18×14 мм, SUVmax 5.6.
Fig. 2. Patient M., 70 years old. Axial MIP PET and combined PET/CT images showed a focus of increased uptake of radiopharmaceutical in the upper-lateral sector of the spleen, the size was 18×14 mm, SUVmax of 5.6.

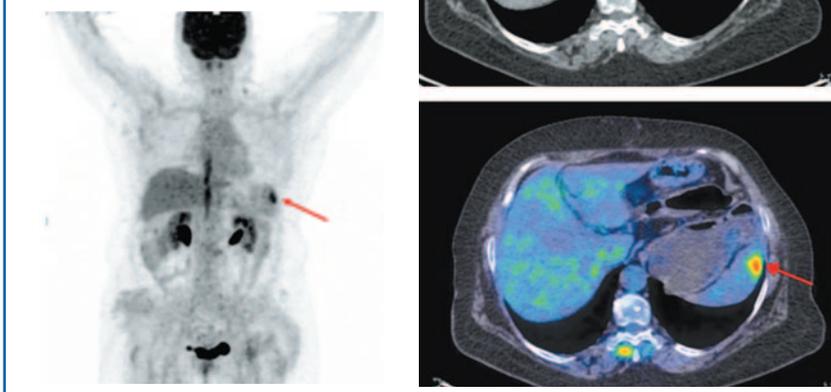
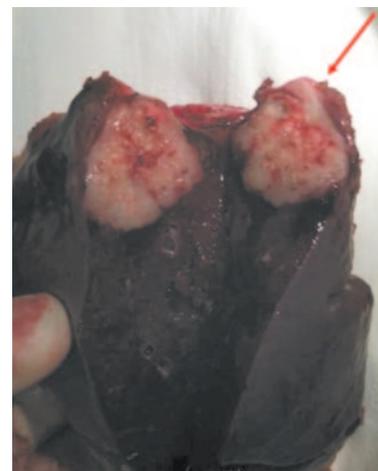


Рис. 3. Больная М., 70 лет. Селезенка. Макропрепарат. В верхнем полюсе имеется метастатический солитарный опухолевый узел диаметром 2,5 см.
Fig. 3. Patient M., 70 years old. Gross specimen of spleen. The upper pole has a metastatic solitary tumor node 2.5 cm in diameter.



метаболической активностью, SUVmax 5.6. Других очагов накопления РФП не обнаружено. Заключение: солитарный изолированный метастаз в селезенку (рис. 2).

В сентябре 2020 г. выполнена лапаротомия. Интраоперационно отдаленных метастазов в печень, забрюшинные и парааортальные лимфоузлы и другие органы не выявлено. Произведена спленэктомия. Макроскопически: селезенка размером 10×5 см. В верхнем полюсе имеется плотный, белесоватого цвета узел диаметром 2,5 см (рис. 3).

При гистологическом исследовании в селезенке метастаз темноклеточной умеренно дифференцированной аденокарциномы. В послеоперационном периоде проведено 4 цикла ПХТ по схеме XELOX.

В описанном сообщении пациентке по поводу первичной опухоли селезеночного угла ободочной кишки выполнена левосторонняя гемиколэктомия. Спустя 10 мес с помощью ПЭТ/КТ при отсутствии клинической картины установлен диагноз изолированного метастаза в селезенку. При спленэктомии выявлен солитарный метастаз. Осмотрена в феврале 2021 г. – жива без признаков возврата заболевания 5 мес.

Обсуждение

Изолированный метастаз в селезенку при колоректальном раке – редкое клиническое заболевание. T. Verge (1974 г.) на 1 119 трупах изучал частоту метастазов в селезенку. По его данным, она составила 2%, однако изолированного поражения автор не наблюдал [1].

В доступной литературе публикации, посвященные этому вопросу, носят характер сообщений либо системного клиникопатогенетического анализа имеющихся данных [10, 13, 15–17].

Так, T. Okuyama и соавт. (2001 г.) опубликовали случай изолированного поражения селезенки при локализации первичной опухоли в сигмовидной кишке у 62-летнего мужчины через 19 мес после левосторонней гемиколэктомии [12].

В 2016 г. J. Abdou и соавт. опубликовали случай успешного лечения изолированных метастазов в селезенку у 64-летней больной через 16 мес после правосторонней гемиколэктомии при I стадии опухолевого процесса. При этом спленэктомия выполнялась с помощью лапароскопии [14].

Большинство опубликованных наблюдений представляют метастазы как синхронные и метакронные. Чаще всего изолированное поражение носит метакронный характер и очень редко – синхронный [11, 16]. В обзоре G. Abi Saad и соавт. (2011 г.) содержатся указания о преобладании метакронного опухолевого процесса – 22 из 26 наблюдений, и только 4 случая носили синхронный характер [10].

J. Abdou и соавт. (2016 г.) сообщили о 32 случаях изолированного поражения селезенки при колоректальном раке, из них 5 наблюдений – синхронные, а 27 – метакронные [14].

A. Pisanu и соавт. в 2007 г. описали собственный случай изолированного синхронного метастаза рака селезеночного угла в селезенку у 54-летней женщины. Интересно отметить, что клинический дебют заболевания состоялся как абсцесс селезенки. Авторы представили опубликованные ранее в литературе случаи в виде сводной таблицы, содержащей информацию о 41 больном. При этом синхронное поражение селезенки наблюдалось у 3 больных, а в 41 случае носило метакронный характер. На сегодняшний день данный обзор содержит максимальное число пациентов с изолированными метастазами в селезенку при колоректальном раке [13].

У наших больных метастазы в селезенку расцениваются как метакронные. У одной пациентки они носили множественный характер, а у другой – солитарный.

Гендерных различий в публикациях по частоте изолированного поражения селезенки практически нет [15]. Имеются лишь некие указания на преобладание лиц мужского пола.

Так, в 2016 г. J. Abdou и соавт. приводят результаты анализа 31 наблюдения по изолированным метастазам в селезенку при раке толстой кишки, опубликованных в англоязычной литературе по данным PubMed. Поиск проводился с 1969 по 2015 г. Авторы отметили некоторое преобладание мужчин – 18 и 13 женщин соответственно, в возрасте от 33 до 84 лет. Синхронный характер метастазирования отмечался в 5 случаях, а метакронный – в 26 наблюдениях. Интервал до клинического дебюта колебался от 3 до 44 мес. Метастазы в селезенку обнаружены только с помощью УЗИ, РКТ и ПЭТ/КТ. Наиболее частое (61%) место локализации первичной опухоли – левая половина ободочной кишки. Интересно отметить, что в 17 наблюдениях отмечалось поражение лимфатических узлов, а в 9 – они отсутствовали [14].

Проведенный нами анализ англоязычной литературы по доступной базе поисковых систем и изложенный частично свидетельствует о весьма противоречивых данных, касающихся частоты наблюдений изолированного поражения селезенки при колоректальном раке. Это касается прежде всего хронологии количества наблюдений. Так, в 2007 г. сообщается о 44 больных, в 2011 – 26, в 2016 – 31 пациенте, а в 2020 – о 34 наблюдениях [10, 13–15]. В связи с этим мы провели сравнительный анализ и пришли к выводу, что общее количество случаев, включая наши сообщения, по изолированному метастатическому поражению селезенки при колоректальном раке составляет 59 наблюдений.

Заболевание протекает обычно бессимптомно. Диагноз ставится случайно при применении различных методов медицинской визуализации в процессе динамического наблюдения [16, 18]. Чаще всего это УЗИ, РКТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) [9].

T. Okuyama и соавт. (2001 г.) описали наличие клинических проявлений в виде боли в эпигастрии, общей слабости, потери

в массе тела и крови в кале только у 6 больных из 28 зарегистрированных [12].

В литературе описано 3 случая клинического дебюта метастатического поражения селезенки с клиникой ее абсцесса в связи с формированием свища с первичной опухолью [13, 19, 20].

В большинстве случаев основным методом диагностики являются УЗИ, РКТ, МРТ и скинтиграфия. Весьма редко для этих целей используется ПЭТ, совмещенная с КТ. По данным Л. Ну и соавт. (2020 г.), гибридные технологии ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ применялись только в 5 наблюдениях [15].

Р. Gencosmanoğlu и соавт. (2006 г.) описали случай диагностики изолированного поражения селезенки при колоректальном раке с помощью ПЭТ/КТ. Авторы считают, что этот метод имеет преимущество при небольших по размеру опухолях [16]. Аналогичной точки зрения придерживаются и другие [14, 15].

У представленных больных на догоспитальном этапе диагноз изолированного метастаза в селезенку поставлен при помощи ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой. Наряду с этим данный метод позволяет установить истинную картину распространности опухолевого процесса без применения инвазивных способов.

Бессимптомное повышение уровня раково-эмбрионального антигена в процессе динамического наблюдения после хирургического лечения побуждает врача к проведению методов медицинской визуализации, прежде всего УЗИ, а в последующем – КТ и МРТ [15, 16].

В опубликованных работах первичная опухоль толстой кишки, как правило, имела характер высоко- или умеренно дифференцированной аденокарциномы [10, 13, 15]. Регионарные лимфатические узлы поражены метастазами в 1/2 случаев [10].

В обсуждаемых случаях опухоль имела строение умеренно дифференцированной аденокарциномы с прорастанием стенки кишки и вращением в окружающую клетчатку. Это, по нашему мнению, с учетом локализации первичной опухоли является фактором риска метастатического поражения селезенки.

По литературным сведениям, первичная опухоль локализуется в различных отделах толстой кишки. Тем не менее отмечается преобладание опухолей в левой половине ободочной кишки. Так, по данным анализа G. Abi Saad и соавт. (2010 г.), опухоль в левой половине ободочной кишки локализовалась чаще, у 22 больных, составляя 70% [10]. У наших пациенток в обоих случаях первичная опухоль находилась в селезеночном углу ободочной кишки.

Основным методом лечения изолированного поражения селезенки является спленэктомия с последующей ПХТ. Спле-

нэктомия выполняется либо открытым доступом, либо лапароскопически. Некоторые авторы отдают предпочтение без ущерба выживаемости последнему доступу [10, 11, 14–16]. Считают, что долгосрочная продолжительность жизни обусловлена спленэктомией.

Выживаемость после спленэктомии колеблется от 1 до 84 мес, составляя в среднем 19,5 мес [10, 21]. По данным Л. Ну и соавт. (2020 г.), время до прогрессирования после спленэктомии колебалось от 3 до 84 мес, а медиана составила 18 мес [15].

Расчетная годовая и средняя выживаемость пациентов после спленэктомии с последующей ХТ составила 86,6% и 66 мес соответственно [12].

Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что основным методом лечения изолированных метастазов в селезенку является спленэктомия с последующей ПХТ. Он позволяет получить длительную безрецидивную выживаемость, которая составила 26 мес.

Заключение

Изолированные метастазы в селезенку при колоректальном раке встречаются редко. Мы наблюдали 2 пациенток с бессимптомными метастазами изолированными метастазами у больных раком селезеночного угла через 10 и 21 мес после левосторонней гемиколэктомии. ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой является основным методом диагностики на догоспитальном этапе, позволяющим оценить истинную распространенность опухолевого процесса. Спленэктомия с последующей ХТ является основной опцией в лечебном процессе. Длительность безрецидивной выживаемости при этом составила 26 мес.

Практическим врачам следует помнить о возможном поражении селезенки при динамическом наблюдении после хирургического лечения колоректального рака.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов

Н.А. Огнерубов: сбор материала, написание и дизайн рукописи, научное редактирование статьи; Т.С. Антипова: проведение ПЭТ/КТ-исследования, иллюстрации; М.А. Огнерубова: сбор материала, обобщение, подготовка рукописи.

Литература/References

- Berge T. Splenic metastases. Frequencies and patterns. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1974; 82: 499–506.
- Hashemzadeh SH, Safari M. Solitary splenic metastasis of colon cancer: a case report. *Acta Medica Iranica* 2004; 42 (6): 467–70.
- Pizzirusso F, Gillet JP, Fobe D. Isolated spleen metastatic involvement from a colorectal adenocarcinoma complicated with a gastrosplenic fistula: a case report and literature review. *Acta Chir Belg* 2004; 104: 214–6.
- Marymont JH Jr, Gross S. Patterns of metastatic cancer in the spleen. *Am J Clin Pathol* 1963; 40: 58–66.
- Sauer J, Sobolewski K, Dommisch K. Splenic metastases – not a frequent problem, but an underestimate location of metastases: epidemiology and course. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 667–71.
- Comperat E, Bardier-Dupas A, Camparo P, et al. Splenic metastases: clinicopathologic presentation, differential diagnosis, and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 965–9.
- Lee SS, Morgenstern L, Phillips EH, et al. Splenectomy for splenic metastases: a changing clinical spectrum. *Am Surg* 2000; 66: 837–40.
- Dunbar WH, Beahrs OH, Morlock CG. Solitary splenic metastasis incidental to rectal carcinoma: report of a case. *Mayo Clin Proc* 1969; 44: 40–5.
- Rosa N, Martins S, Lamelas J. Isolated splenic metastasis of colon cancer: a case report and literature review. *J Coloproctol* 2012; 32 (1): 88–93.
- Abi Saad GS, Hussein M, El-Saghir NS, et al. Isolated splenic metastasis from colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2011. DOI: 10.1007/s10147-010-0182-2
- Zhao H, Zhong W, Chen D, Cheng X. Synchronous isolated splenic metastasis from cancer of hepatic flexure of colon: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (14): e15016. DOI: 10.1097/MD.00000000000015016
- Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Isolated Splenic Metastasis of Sigmoid Colon Cancer: a Case Report. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31 (7): 341–5. DOI: 10.1093/jjco/hye065
- Pisanu A, Ravarino A, Nieddu R, Ucheddu A. Synchronous isolated splenic metastasis from colon carcinoma and concomitant splenic abscess: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (41): 5516–20.
- Abdou J, Omar Y, Boutayeb S, et al. Isolated splenic metastasis from colon cancer: Case report. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (18): 4610–4. DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4610
- Hu L, Zhu J-Y, Fang L, et al. Isolated metachronous splenic multiple metastases after colon cancer surgery: A case report and literature review. *World J Clin Cases* 2020; 8 (15): 3320–8. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i15.3320
- Gencosmanoğlu R, Aker F, Kir G, Tozun N. Isolated metachronous splenic metastasis from synchronous colon cancer. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 42.
- Jain S, Munjal S, Yantiss RK, et al. Isolated Splenic Metastasis from Rectal Carcinoma: A Rare Occurrence. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 499–504. DOI: 10.1159/000334466
- Bigot P, Goodman C, Hamy A, et al. Isolated splenic metastasis from colorectal cancer: report of a case. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (5): 981–2.
- Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer O, Baden H. Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1078–82.
- Kawamoto K, Teramoto T, Watanabe M, et al. Splenic abscess associated with colon cancer: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1993; 23: 384–8.
- Avesani EC, Ciuffi U, De Simone M, et al. Synchronous isolated splenic metastasis from colon carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 311–2.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Современные подходы к первой линии терапии CD30-позитивных периферических Т-клеточных лимфом

25 января 2021 г., Москва
Резолюция

Экспертный совет

И.В. Поддубная¹, Е.А. Барях¹⁻³, С.В. Волошин⁴, Л.Г. Горенкова⁵, К.Д. Капланов⁶, А.М. Ковригина^{5,7}, Н.Б. Михайлова⁸, Т.И. Поспелова⁹, В.В. Птушкин⁶, Г.С. Тумян^{1,10}, Н.А. Фалалеева¹¹, Г.Н. Хусаинова¹²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

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

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России; Москва, Россия;

⁸Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

¹¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

¹²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Председатель совета – акад. И.В. Поддубная

Участники экспертного совета: Е.А. Барях, С.В. Волошин, Л.Г. Горенкова, К.Д. Капланов, А.М. Ковригина, Н.Б. Михайлова, Т.И. Поспелова, В.В. Птушкин, Г.С. Тумян, Н.А. Фалалеева, Г.Н. Хусаинова

Аннотация

Актуальность. Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) объединяют гетерогенную группу агрессивных лимфопротеративных опухолей, которые составляют примерно 10% общего числа неходжкинских лимфом взрослых. Несмотря на разнообразие вариантов ПТКЛ, стандартом терапии 1-й линии в большинстве случаев являются СНОР-подобные режимы (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). В то же время уровень полных ремиссий при использовании этих схем составляет около 39%, 2-летняя бессобытийная выживаемость не превышает 45%. Возможности последующей терапии больных очень ограничены: медиана общей выживаемости после рецидива всего 6,5 мес. Наиболее значимые результаты получены только у пациентов с рецидивами анапластической крупноклеточной лимфомы после применения таргетного препарата брентуксимаб ведотин (BV) – конъюгат CD30-направленного моноклонального антитела и противоопухолевого агента. Учитывая благоприятный профиль безопасности препарата, инициировано и проведено двойное слепое рандомизированное исследование III фазы (Echelon-2) по сравнению эффективности и безопасности комбинации BV с СНР (циклофосфамид, доксорубин, преднизолон) – BV+СНР-режима и стандартного режима СНОР у первичных больных с CD30-позитивными ПТКЛ.

Цель. Обсудить весь спектр нерешенных проблем в лечении больных с ПТКЛ и адаптировать существующие подходы с учетом новых терапевтических возможностей (результаты протокола Echelon-2).

Результаты. Признаны убедительными полученные преимущества в использовании режима BV+СНР для лечения первичных больных с CD30-позитивными ПТКЛ. Учитывая отсутствие реальных терапевтических опций, рекомендовано зарегистрировать в России «широкое» показание для BV: «лечение ранее не получавших терапию взрослых пациентов с

Информация об авторах / Information about the authors

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprecorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Барях Елена Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. общей терапии ФДПО ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprecorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Elena A. Bariakh – D. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

CD30-позитивными периферическими Т-клеточными лимфомами (в комбинации с СНР)». Признано целесообразным включение режима BV+CHP в обновленные клинические рекомендации по лечению лимфопрлиферативных заболеваний.

Ключевые слова: CD30-позитивные периферические Т-клеточные лимфомы, брентуксимаб ведотин

Для цитирования: Поддубная И.В., Барях Е.А., Волошин С.В., Горенкова Л.Г., Капланов К.Д., Ковригина А.М., Михайлова Н.Б., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Тумян Г.С., Фалалеева Н.А., Хусаинова Г.Н. Современные подходы к первой линии терапии CD30-позитивных периферических Т-клеточных лимфом. Экспертный совет. Резолюция. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 167–171. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200698

EXPERTS OPINION

Modern approaches in the first line treatment of CD30-positive peripheral T-cell lymphomas

January 25, 2021, Moscow
Resolution

Expert Board

Irina V. Poddubnaya¹, Elena A. Bariakh¹⁻³, Sergei V. Voloshin⁴, Liliia G. Gorenkova⁵, Kamil D. Kaplanov⁶, Alla M. Kovrigina^{5,7}, Nataliia B. Mikhailova⁸, Tatiana I. Pospelova⁹, Vadim V. Ptushkin⁶, Gaiane S. Tumian^{1,10}, Natalia A. Falaleeva¹¹, Gulnara N. Khusainova¹²

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

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia;

⁵National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

⁶Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁷Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

⁸Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

¹⁰Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

¹¹Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

¹²Republican Oncological Clinical Dispensary, Kazan, Russia

Abstract

Relevance. Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) comprise a heterogeneous group of aggressive lymphoproliferative malignancies that account for approximately 10% of adult non-Hodgkin's lymphomas. Despite the variety of PTCL subtypes, CHOP-like regimens are the standard first-line therapy in most cases. At the same time, the level of complete remissions at the using these schemes is about 39%, the 2-year event-free survival rate does not exceed 45%. The possibilities of subsequent therapy of patients are very limited: the median overall survival after relapse is only 6.5 months. The most significant results were obtained only in patients with relapses of anaplastic large cell lymphoma after the use of the targeted drug brentuximab vedotin – BV (conjugate of a CD30-directed monoclonal antibody and an antitumor agent). Given the favorable safety profile of this drug, a phase 3, double-blind, randomized study (ECHELON-2) was initiated and conducted comparing the efficacy and safety of the combination of BV with CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone) (BV+CHP) and standard CHOP regimen in previously untreated patients with CD30-positive PTCL.

Aim. Discuss the entire spectrum of unmet medical needs in the treatment of patients with PTCL and adapt existing approaches taking into account new therapeutic options (results of the protocol ECHELON-2).

Results. The advantages of the BV+CHP regimen in the treatment of previously untreated patients with CD30-positive PTCL were recognized as convincing. Given the lack of real therapeutic options, it is recommended to register in Russia a “broad” indica-

Волошин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ

Горенкова Лилия Гамилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии №11 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии», проф. каф. клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии АПО ФГБУ ФНЦ

Sergei V. Voloshin – Cand. Sci. (Med.), Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

Liliia G. Gorenkova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology

Kamil D. Kaplanov – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital

Alla M. Kovrigina – D. Sci. (Biol.), National Medical Research Center for Hematology, Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies

tion for BV: "treatment of previously untreated CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas (in combination with CHP)". It was considered expedient to include the BV+CHP regimen in the updated Clinical Guidelines for the Treatment of Lymphoproliferative Diseases.

Keywords: CD30-positive peripheral T-cell lymphomas, brentuximab vedotin

For citation: Poddubnaya IV, Bariakh EA, Voloshin SV, Gorenkova LG, Kaplanov KD, Kovrigina AM, Mikhailova NB, Pospelova TI, Ptushkin VV, Tumian GS, Falaleeva NA, Khusainova GN. Modern approaches in the first line treatment of CD30-positive peripheral T-cell lymphomas. Expert Board. Resolution. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 167–171.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200698

25 января 2021 г. в формате интернет-конференции состоялся Национальный совет экспертов по современным подходам к 1-й линии терапии CD30-позитивных периферических Т-клеточных лимфом (ПТКЛ). В совещании приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных центров гематологии и онкологии. Основными вопросами, обсужденными в ходе совета экспертов, стали:

- эпидемиология и частота определения CD30-позитивных ПТКЛ в различных регионах страны;
- сложности в диагностике и интерпретации результатов полученных иммуногистохимических заключений, особенно CD30-тестирования и возможности количественного подсчета CD30-позитивных опухолевых клеток;
- существующие подходы к терапии впервые выявленной ПТКЛ в рутинной клинической практике России;
- нерешенные проблемы, прогноз и пути улучшения результатов лечения первичных пациентов с ПТКЛ;
- новые возможности терапии ПТКЛ: эффективность и безопасность применения брентуксимаб ведотина (BV, Адцетрис) – в комбинации с химиотерапией;
- место BV при CD30-позитивных ПТКЛ и профиль пациентов, ранее не получавших лечение, которым BV в сочетании с химиотерапией СНР (циклофосфамид, доксорубин, преднизолон) – BV+CHP – может принести максимальную пользу;
- формулировка показания к применению BV в 1-й линии терапии ПТКЛ и возможности включения схемы BV+CHP в клинические рекомендации и алгоритмы лечения ПТКЛ.

Академик И.В. Поддубная обратилась с приветственным словом к участникам совета экспертов и кратко представила основные эпидемиологические данные по частоте определения Т-клеточных лимфом в мире и Российской Федерации. Термин «периферические Т-клеточные лимфомы» объединяет гетерогенную группу агрессивных опухолей (более 25 вариантов согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г.), которые составляют примерно 10% общего числа неходжкинских лимфом взрослых в США, Европе и России [1]. Самым частым вариантом ПТКЛ являются нодальные лимфомы: периферическая Т-клеточная неспецифицированная (25%), ангиоиммунобластная (18%), анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная (6%) и анапластическая крупноклеточная ALK-негативная (5%). Чаще всего ПТКЛ манифестирует генерализованной лимфаденопатией, поражением печени, селезенки, костного мозга, нередко вовлечение кожи, мягких тканей, желудочно-кишечного тракта. Эффективность лечения ПТКЛ очень низкая,

контролируемых исследований крайне мало в связи с редкостью патологии. Согласно данным Международной группы по Т-клеточным лимфомам (International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных колеблется от 12 до 49% [2]. Все вышесказанное диктует крайнюю необходимость совершенствования терапевтических подходов и улучшения результатов лечения этой сложной категории больных.

Основные научные данные по современным проблемам Т-клеточных лимфом представила в своем докладе профессор Г.С. Тумян. Несмотря на разнообразие вариантов ПТКЛ, стандартом терапии 1-й линии при нодальных формах является режим СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). В то же время, согласно данным проспективного исследования, число полных ремиссий при использовании этой схемы составляет 39%, а 2-летняя бессобытийная выживаемость не превышает 45% [4]. Полученные результаты указывают на высокую частоту ранних неудач лечения, что проявляется в невозможности достижения стойкого и глубокого противоопухолевого эффекта или длительных сроков выживаемости без прогрессирования (ВБП) опухоли. Интенсификация лечения в виде добавления этопозид (СНОЕР – циклофосфамид, доксорубин, этопозид, преднизолон) и применение высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток не смогли решить проблему первичной рефрактерности и снизить частоту ранних рецидивов. Возможности последующей терапии у этих больных очень ограничены: медиана ОВ после наступления рецидива составляет всего 6,5 мес [5]. Наиболее значимые результаты получены только у пациентов с рецидивами анапластической крупноклеточной лимфомы после применения таргетного препарата брентуксимаб ведотин (BV). Он является гуманизированным иммуноглобулином G, специфичным к антигену CD30, к которому посредством чувствительного к протеазам линкера присоединен противоопухолевый агент монометил ауристатин Е (ММАЕ). Связывание иммуноконъюгата с антигеном CD30 на поверхности клетки инициирует проникновение образовавшегося комплекса в лизосому, где ММАЕ высвобождается в процессе протеолитического расщепления. Цитотоксический агент ММАЕ связывается с тубулином, повреждает сеть микротрубочек, что приводит к остановке клеточного деления и апоптозу опухолевых клеток. Препарат продемонстрировал высокую эффективность в лечении лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы. В отличие от первых двух вариантов опухолей

Михайлова Наталья Борисовна – канд. мед. наук, рук. отд. клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ им. И.П. Павлова

Пospelova Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

Фалалева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хусайнова Гульнара Наилевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии №2 ГАУЗ РКОД

Natalia B. Mikhailova – Cand. Sci. (Med.), Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

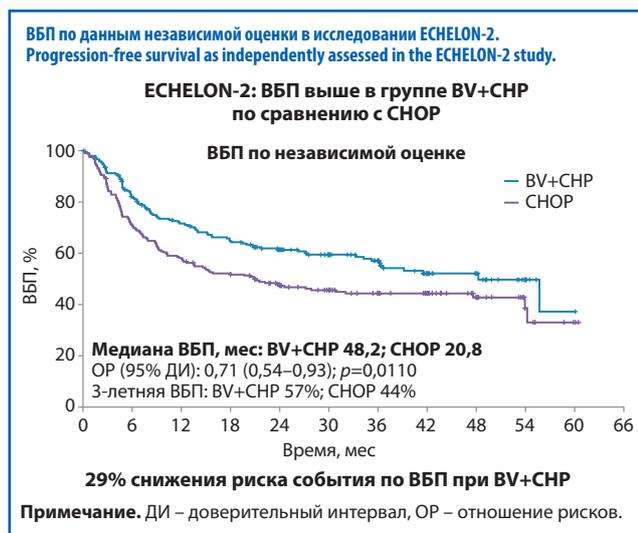
Tatiana I. Pospelova – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University

Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Clinical Hospital

Gaiane S. Tumian – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Gulnara N. Khusainova – Cand. Sci. (Med.), Republican Oncological Clinical Dispensary



экспрессия антигена CD30 при ПТКЛ очень гетерогенна: 58–64% при ПТКЛ неспецифицированной, 43–63% при ангиоиммунобластной, 55% при Т-клеточной лимфоме/лимфоме, от 0 до 100% при энтеропатии-ассоциированной Т-клеточной лимфоме.

Вместе с тем результаты научных исследований доказывают, что высокий уровень ответа на BV не всегда четко коррелирует со степенью экспрессии антигена CD30 опухолевыми клетками. По-видимому, эффективность препарата связана не только со способностью вызывать прямую гибель опухолевых клеток, но и с его возможностью влиять на реактивное микроокружение. В частности, в моделях экспериментальных мышей показано, что при обработке опухоли агентами, схожими по механизму действия с BV и вызывающими деполимеризацию микротрубочек, происходят активация Т-лимфоцитов, праймирование и созревание дендритных клеток, что, в свою очередь, приводит к усилению и моделированию противоопухолевого иммунного ответа [6]. Учитывая имеющиеся данные, а также благоприятный профиль переносимости BV, инициировано двойное слепое рандомизированное исследование III фазы (ECHELON-2) по сравнению эффективности и безопасности комбинации BV с СНР (BV+СНР) и стандартного режима СНОР у первичных больных с CD30-позитивными ПТКЛ. Критерием включения в протокол считалось обнаружение в исследуемой опухолевой ткани $\geq 10\%$ CD30-позитивных опухолевых клеток (допускалось мембранное и/или цитоплазматическое окрашивание любой интенсивности по сравнению с фоновым). В завершение своей презентации профессор Г.С. Тумян представила 2 очень ярких клинических примера успешного применения режима BV+СНР для лечения первичных больных с анапластической крупноклеточной лимфомой.

Результаты протокола ECHELON-2 подробно освещены в докладе профессора В.В. Пушкаина. В анализ включены 452 первичных взрослых больных с ПТКЛ (72% имели анапластический крупноклеточный вариант опухоли), которые рандомизированы в соотношении 1:1 (по 226 больных в каждой ветке) для прохождения лечения по схеме BV+СНР или СНОР [7]. Получены достоверные преимущества по всем показателям в группе больных, получающих BV+СНР по сравнению с СНОР: медиана ВБП составила 48,2 и 20,8 мес соответственно ($p=0,011$), 3-летняя ВБП – 57 и 44% соответственно (см. рисунок). Лечение по программе BV+СНР снижает риск смерти больных на 34% по сравнению с терапией СНОР ($p=0,0244$). На момент анализа полученных данных зарегистрировано 124 смертельных случая: 51 (23%) в группе BV+СНР и 73 (32%) в группе СНОР. При медиане наблюдения 42 мес медиана ОВ не достигнута в обеих группах.

Нежелательные явления, включая частоту и интенсивность фебрильной нейтропении [41 (18%) пациент в группе BV+СНР и 33 (15%) пациента в группе СНОР] и периферической нейропатии [117 (52%) пациентов в группе BV+СНР и 124 (55%) пациента в группе СНОР], не различались в зависи-

мости от режима терапии. Фатальные осложнения отмечены у 7 (3%) и 9 (4%) больных соответственно группам. Таким образом, авторы делают выводы, что режим BV+СНР имеет преимущества перед стандартной схемой СНОР, поскольку отличается статистически значимой эффективностью и при этом имеет сопоставимый профиль безопасности. Это исследование является одним из самых репрезентативных и важных для указанной популяции больных, в связи с чем полученные результаты послужили основанием для регистрации Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США комбинации BV+СНР для лечения впервые выявленной CD30-позитивной ПТКЛ у взрослых пациентов.

Далее кандидат медицинских наук Л.Г. Горенкова поделилась интересным клиническим наблюдением пожилой больной с сопутствующими заболеваниями, у которой диагностирована распространенная стадия анапластической крупноклеточной ALK-негативной лимфомы. Применение BV в комбинации с СНОР (циклофосфамид, доксорубин, этопозид, преднизолон) позволило получить стойкий и длительный противоопухолевый эффект у данной пациентки без дополнительной токсичности.

После представления основных докладов И.В. Поддубная пригласила к обсуждению обозначенной темы всех экспертов. Профессор А.М. Ковригина как ведущий специалист-патоморфолог в нашей стране обратила внимание на необходимость улучшения и контроля качества выполняемых иммуногистохимических исследований, указала на дифференциально-диагностические сложности, которые могут возникнуть при установлении диагноза ПТКЛ, дала некоторые разъяснения относительно полуквантитативной оценки CD30-позитивных опухолевых клеток. Заведующий гематологическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина кандидат медицинских наук К.Д. Капланов обратил внимание участников на субанализ результатов ECHELON-2. В частности, ВБП при ангиоиммунобластной лимфоме не различалась в двух подгруппах (BV+СНР или СНОР). Авторы в оригинальной статье пишут, что не ставили первичной целью оценить эффективность лечения в зависимости от гистологического варианта опухоли. Возможно, это связано с небольшим числом наблюдений в этой популяции больных (30 и 24 пациента соответственно). Остальные участники совета экспертов указали на важность и ценность полученных данных, особенно в отсутствие реальных терапевтических опций для больных с ПТКЛ. Подчеркнуто, что речь идет о редкой патологии и о больных с агрессивным течением заболевания, при которых проведение крупных рандомизированных исследований крайне затруднительно.

Далее эксперты обсудили вопрос о возможной формулировке показания для препарата Адцетрис в комбинированной терапии ПТКЛ, которое на момент проведения совета экспертов не зарегистрировано в России. В стране разработчика препарата, США, зарегистрировано «широкое» показание для BV: лечение ранее не получавших терапию пациентов с CD30-позитивными ПТКЛ, включая ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому и ПТКЛ, неспецифицированную (в комбинации с СНР). Европейское медицинское агентство зарегистрировало «узкое» показание: Адцетрис в комбинации с СНР показан ранее не получавшим лечение взрослым пациентам с системной анапластической крупноклеточной лимфомой. Российские эксперты в области онкологии и онкогематологии в целом рекомендовали зарегистрировать в России «широкое» показание для BV: «лечение ранее не получавших терапию пациентов с CD30-позитивными ПТКЛ (в комбинации с СНР)» с дальнейшим уточнением в клинических рекомендациях особых категорий пациентов. Данная формулировка позволит российским пациентам с крайне агрессивными формами ПТКЛ получить новую, более эффективную терапию BV в сочетании с СНР.

В заключение эксперты обсудили вопрос об обновлении клинических рекомендаций по лимфопролиферативным заболеваниям и рекомендовали включение BV в сочетании с химиотерапией (СНР) в алгоритмы лечения первичных пациентов с CD30-позитивными ПТКЛ.

После завершения обсуждений сформулированы выводы и рекомендации.

Выводы и рекомендации совета экспертов

- Провести образовательные вебинары и обучения патологов для улучшения диагностики ПТКЛ.
- При наличии в опухолевом инфильтрате CD30-позитивных клеток (независимо от их количества) рекомендовано при формулировке патологоанатомического диагноза сформулировать заключение, например, следующим образом: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (CD30-позитивная ПТКЛ).
- Учитывая редкость патологии и необходимость в систематизации данных, рекомендовать создание единого регистра ПТКЛ в России.
- Признать крайне неудовлетворительными и настоятельно требующими улучшения существующие стандарты лечения первичных больных с ПТКЛ, которые позволяют получить долгосрочные результаты менее чем у 1/2 пациентов (2-летняя выживаемость без признаков болезни не превышает 45%).
- Обратить внимание на объективные ограничения в применении интенсивных режимов терапии, включая высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в связи с возрастом больных, рефрактерностью или ранним рецидивом уже на первых этапах течения заболевания.
- Обозначить отсутствие реальных терапевтических опций для повышения эффективности лечения этой сложной категории больных.
- Посчитать убедительными полученные результаты протокола ECHELON-2 и признать режим терапии BV+CHP наиболее предпочтительным и перспективным режимом лечения первичных больных с CD30-позитивными ПТКЛ.
- Рекомендовать зарегистрировать в России «широкое» показание для BV: «лечение ранее не получавших терапию взрослых пациентов с CD30-позитивными ПТКЛ (в комбинации с CHP)» с уточнением в клинических рекомендациях особых категорий пациентов.
- Признать целесообразным включение режима BV+CHP в обновленные клинические рекомендации по лечению лимфо-пролиферативных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Swerdlow S, Harris N, Jaffe E, et al. *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon: IARC, 2017.
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. *International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes*. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124–30.
3. Gravanis I. *The European Medicines Agency review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use*. *Oncologist* 2016; 21 (1): 102–9.
4. Simon A, Peoch M, Casassus P, et al. *Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma: Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95*. *Br J Haematol* 2010; 151: 159–66.
5. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. *Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors*. *J Clin Oncol* 2013; 31 (16): 1970–6.
6. Muller P, Martin K, Theurich S, et al. *Microtubule-depolymerizing agents used in antibody-drug conjugates induce anti-tumor immunity by stimulation of dendritic cells*. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 741–55.
7. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. *Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for CD30-Positive Peripheral T-cell Lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial*. *Lancet* 2019; 393 (10168): 229–40.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Новое в лечении фолликулярной лимфомы/лимфомы маргинальной зоны (по материалам конгресса Американской ассоциации гематологов – 2020)

Л.Г. Бабичева ✉

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

Аннотация

Актуальность. Фолликулярная лимфома (ФЛ) и лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) являются наиболее распространенными вариантами индолентных неходжкинских лимфом (иНХЛ). Несмотря на адекватный выбор терапии 1-й линии, у 10–15% пациентов с иНХЛ развивается рефрактерность, а среди оставшихся в большинстве случаев возникает рецидив заболевания, причем каждая последующая ремиссия короче предыдущей. По данным National LymphoCare Study group, рецидивы, возникшие в течении первых 2 лет (POD24) после начала терапии 1-й линии R-CHOP и при ФЛ, и при ЛМЗ, оказывают негативное влияние на прогноз: 5-летняя общая выживаемость у этих пациентов снижается с 90 до 50%. Арсенал вариантов терапии активно расширяется вместе с глубоким пониманием биологических основ развития болезни. В настоящее время самой актуальной проблемой остается выбор оптимального подхода для каждого конкретного пациента – персонализация терапии. Обзор включает данные клинических исследований по лечению ФЛ и ЛМЗ, представленные на конгрессе Американской ассоциации гематологов в 2020 г. В мире проводится большое количество исследований новых противоопухолевых средств, таких как моноклональные антитела к различным мишеням на поверхности В-клеток, макрофагов, биспецифические антитела, конъюгаты антител, иммуномодуляторы, ингибиторы сигнальных путей В-клеточно-го рецептора (тирозинкиназы Брутона, PI3K-ингибиторы), ингибиторы иммунных контрольных точек и многие другие.

Заключение. Взвешенный подход к выбору терапии дает шанс больным ФЛ и ЛМЗ дожить до «следующей эры» новых эффективных противоопухолевых препаратов. Будущие стратегии, учитывая проводимые в настоящее время исследования, транслируют тенденцию отказа от цитотоксической химиотерапевтической составляющей в терапии иНХЛ.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, лимфома маргинальной зоны, рецидив, ремиссия, моноклональные антитела, биспецифические антитела, иммуномодулятор, PI3K-ингибитор

Для цитирования: Бабичева Л.Г. Новое в лечении фолликулярной лимфомы/лимфомы маргинальной зоны (по материалам конгресса Американской ассоциации гематологов – 2020). Современная Онкология. 2021; 23 (1): 172–184. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200748

REVIEW

New developments in the treatment of follicular lymphoma/marginal zone lymphoma (according to the Congress of the American Society of Hematology – 2020)

Lali G. Babicheva ✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Follicular lymphoma (FL) and marginal zone lymphoma (MZL) are the most common variants of indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). Despite the adequate choice of the first-line therapy, 10 – 15% of affected patients with iNHL develop refractory disease, and in most of the cases the relapse of the disease among the others patients is detected, and each subsequent remission is shorter than the previous. According to the data of the National LymphoCare Study Group, the relapses that can occur during the first 2 years (POD24) after the beginning of the first-line therapy with R-CHOP in patients with FL, as well as with MZL, have a negative impact on the prognosis: 5-year overall survival in these patients decreases from 90 to 50%. The arsenal of therapy options is actively expanding along with a deep understanding of the biological basis of the disease development. At present, the most topical problem remains the choice of the best approach for each patient – the personalization of the therapy. The review includes the data from clinical trials concerning FL and MZL treatment presented at the Congress of the American Society of Hematology in 2020. There are a large number of studies concerning new anticancer drugs in the world, such as monoclonal antibodies to different targets on the surface of B-cells, macrophages, bispecific antibodies, antibody conjugates, immunomodulators, BCR signaling pathway inhibitors (Bruton tyrosine kinase, PI3K inhibitors), immune checkpoint inhibitors and many others.

Conclusion. The development of weighting approach for the choice of therapy will give a chance to patients with FL and MZL to stay alive up to the "next era" of new effective anticancer drugs. Future strategies, according to the current studies, show the trend away from the cytotoxic chemotherapy in iNHL therapy.

Keywords: follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, relapse, remission, monoclonal antibodies, bispecific antibodies, immunomodulator, PI3K inhibitor

For citation: Babicheva LG. New developments in the treatment of follicular lymphoma/marginal zone lymphoma (according to the Congress of the American Society of Hematology – 2020). Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 172–184. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200748

Информация об авторе / Information about the author

✉ Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

✉ Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является вторым по распространенности вариантом неходжкинских лимфом (НХЛ) и наиболее частым – среди индолентных НХЛ (иНХЛ). Течение ФЛ варьируемо, а в принятии решения об индивидуализации лечения учитываются наличие клинических симптомов, сопутствующая патология, наличие цитопении, размер опухолевых очагов и скорость прогрессии. В исследовании А. Yellala и соавт. оценена большая популяция пациентов с ФЛ, получавших лечение в течение 35 лет – 1983–2020 гг. (abs 2955) [1]. Изучены данные 1037 пациентов с медианой возраста на момент постановки диагноза 61 год. У 1/2 (53,3%) пациентов диагностирована ФЛ 1–2-го цитологического типа, оставшаяся группа сочетала ФЛ 3-го цитологического типа и комбинированное поражение. В процессе наблюдения у 7% пациентов были обнаружены вторичные злокачественные новообразования (рис. 1).

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) во всех группах составила 4,6 года, а общей выживаемости (ОВ) – 12,1 года со значительным преимуществом в группе, получающей ритуксимаб. Интересным стало наблюдение о лучших показателях ВБП при ФЛ 3В–3А типов (9,2 и 5,2 года) в сравнении с 1–2-м цитологическими типами (4,7 и 4,2 года); $p=0,24$. А медиана ОВ, напротив, при 3А–3В типах оказалась ниже (10,8 года), чем при ФЛ 1–2-го типов (11,6 и 14,3 года соответственно; $p=0,081$). Когда пациенты с ФЛ 3А и 3В типов были сгруппированы вместе и стратифицированы в соответствии с режимом лечения, популяция, получавшая комбинацию антрациклина и ритуксимаба, имела самые высокие показатели ВБП и ОВ.

Многолетнее наблюдение показало, что почти 1/3 (27%) пациентов переживают 10-летний период и такое же число – вообще не рецидивируют.

Дебют ФЛ: лечить или не лечить?

Тактика «наблюдай и жди» (watch-and-wait – W/W) по-прежнему актуальна в эру ритуксимаба при бессимптомном течении ФЛ. Исследование клиники Университета Айовы/Майо (SPORE) оценило частоту начала лечения посредством анализа данных проспективной когорты из ресурса молекулярной эпидемиологии (MER) (abs 2056). С 2002 по 2015 г.

401 пациент с впервые диагностированной ФЛ находился под наблюдением. Исходные характеристики этих пациентов имели благоприятный профиль: нормальный уровень лактатдегидрогеназы – ЛДГ (89%), низкий и средний риск по FLIPI (48 и 35%), отсутствие В-симптомов (97%) и низкую опухолевую нагрузку (72%). При медиане наблюдения 8 (5,9–12) лет только 64% этих пациентов в итоге начали противоопухолевую терапию (рис. 2) [2].

У пациентов, которые соответствовали критериям начала лечения, оно инициировалось чаще в течение первых 2 лет (33,2% против 21,9%) и чаще диагностировалась трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) в течение 5 лет (8,7% против 4,5%). Несмотря на это, частота летальных исходов от ФЛ в течение 10 лет не различалась между пациентами, удовлетворяющими критериям начала лечения и без таковых – 6,2% против 7,1%.

Еще одно популяционное исследование включило пациентов с распространенными стадиями из Национальной онкологической базы данных 2011–2016 гг. (NCDB); abs 2941 (рис. 3) [3]. Изучены данные 14 417 пациентов с III/IV стадиями ФЛ, большинство из которых (75%) получали лечение, а 25,4% – находились под наблюдением. Пациенты без лечения были старше, больше женщин, чаще имели предыдущие злокачественные новообразования. ФЛ 1–2-го типа диагностирована в 13 050, а ФЛ 3-го типа – в 4286 случаях. Пациенты с ФЛ 1–2-го типа не имели различий в ОВ в зависимости от того, получали они специфическое лечение или нет, в отличие от популяции с 3-м цитологическим типом ФЛ, для которых отсрочка лечения негативно сказалась на показателях ОВ.

База данных Британской Колумбии по лимфоидным опухолям (BC Cancer Lymphoid Cancer) была использована для анализа, целью которого стало сравнение отдаленных результатов при использовании тактики наблюдения и ритуксимаба в монорежиме у 843 пациентов с 1–3А типом ФЛ с бессимптомным течением. Пациенты, получавшие в период с января 2011 по август 2019 г. моноклональные антитела, составили группу лечения, которая сравнивалась с двумя когортами наблюдения: ретроспективной (OBSE-1) и проспективной (OBSE-2). Ритуксимаб оказался высокоэффективной лечебной опцией для этой категории больных: полная ремиссия (ПР) – 70%,

Рис. 1. 35 лет наблюдения за пациентами с ФЛ (Nebraska Lymphoma Study Group).
Fig. 1. 35 years of observation of patients with follicular lymphoma – FL (Nebraska Lymphoma Study Group).

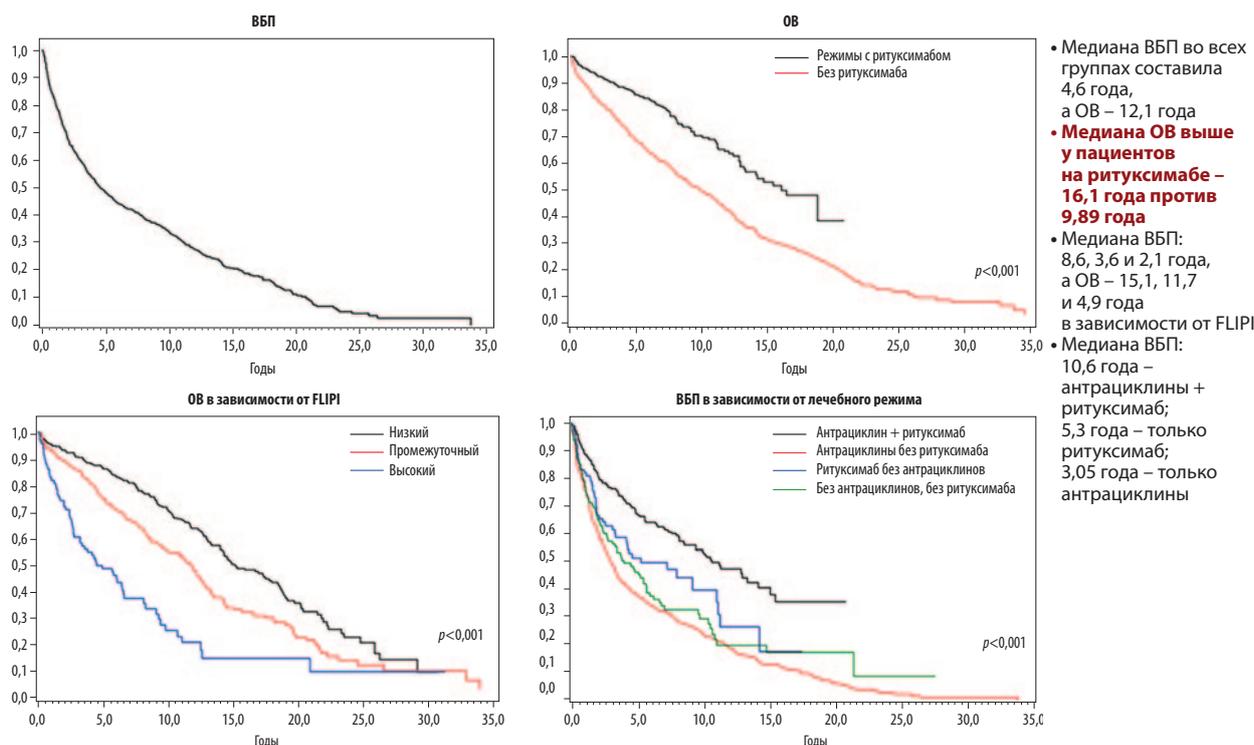


Рис. 2. Влияние сроков начала терапии в течение первого десятилетия у пациентов с ФЛ.
Fig. 2. The effect of the time of the start of therapy during the first decade in patients with FL.

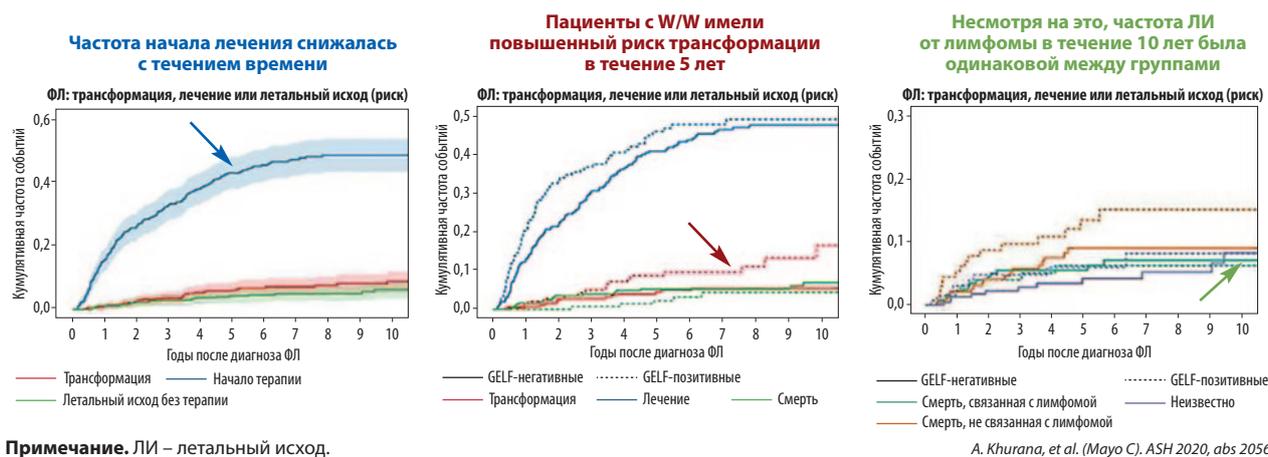
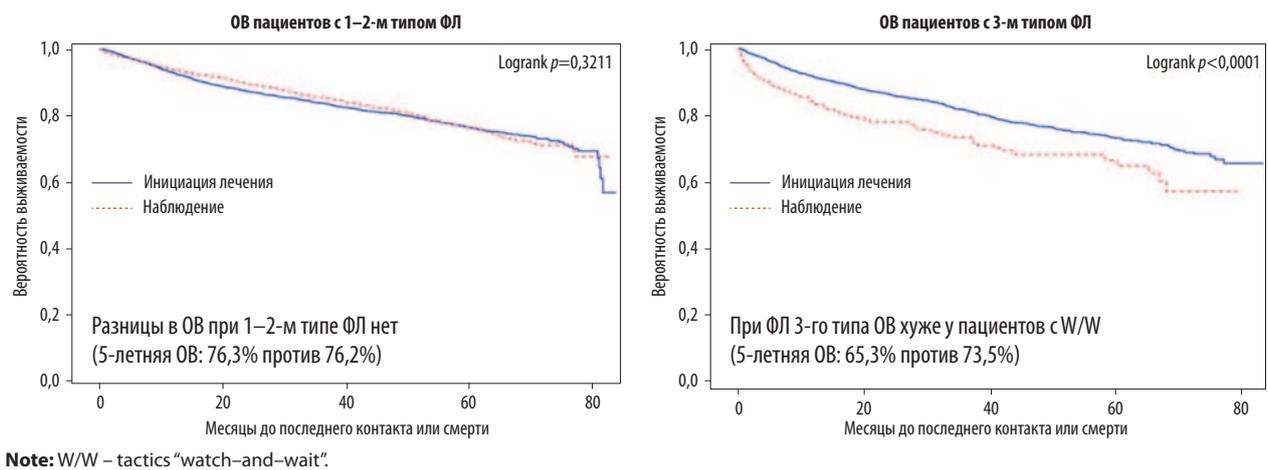


Рис. 3. Лечение в сравнении с W/W при поздних стадиях ФЛ в эру ритуксимаба (анализ National Cancer Database – NCDB).
Fig. 3. The treatment in comparison with W/W in the late FL stages during the era of rituximab (the analysis of the National Cancer Database – NCDB).

- 13 050 больных ФЛ 1–2-го типа и 4286 – 3-го типа
- W/W 29,8% (1–2-й тип) против 12,5% (3-й тип)
- Исследование подтверждает выводы об отсутствии преимуществ раннего начала лечения у пациентов с продвинутой стадией 1–2-го типа ФЛ в отношении ОВ



частичная ремиссия (ЧР) – 23% и только 6% остались без ответа. В 10 случаях из 18 при неэффективности терапии развилась трансформация (рис. 4) [4].

Медиана времени до начала следующего лечения (ТТНТ) была улучшена в 2 раза при использовании ритуксимаба в сравнении с группами наблюдения: 6,4 и 3,3–3,6 года соответственно. При многофакторном анализе FLIPI и R-mono остались независимыми предикторами ТТНТ, но без влияния на ОВ (рис. 5) [4].

Первая линия лечения ФЛ – иммунохимиотерапия

Диагностическая роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при ФЛ остается предметом обсуждения в течение последних лет, при этом наибольший интерес вызывает возможность ранней диагностики трансформации ФЛ (тФЛ). На сегодняшний день нет данных, определяющих выбор терапии у пациентов с ФЛ с высокой метаболической активностью, но без каких-либо документальных подтверждений трансформации. В частности, остается неясным, обеспечивают ли схемы, содержащие антрациклины, такие как R-CHOP, лучший результат, чем R-бендамустин (RB); рис. 6.

В ретроспективное исследование был включен 261 первичный пациент с ФЛ 1–3А типа и $SUV_{max} \geq 13$, которые получали лечение по схеме R-CHOP (n=183) или RB (n=78) в 7 онколо-

гических центрах (Haematologica 2020; 105: 1907–13. Abs 2041). Медиана возраста составила 59 лет. Исходные характеристики двух групп достоверно различались по возрасту, частоте В-симптомов и исходному уровню SUV_{max} . Иными словами, в группе R-CHOP пациенты были чуть моложе, но при этом с большей метаболической активностью опухоли и выраженностью В-симптомов (рис. 7).

Несмотря на неблагоприятный профиль со стороны характеристик опухоли, эффективность лечения при использовании режима R-CHOP оказалась значимо выше – ПР 82% против 69% в группе RB ($p=0,02$). При медиане наблюдения 76 мес достоверной разницы в ВБП не отмечено, но в группе R-CHOP наблюдалась тенденция к улучшению ОВ. Отмечено значительное преимущество в ВБП при использовании поддерживающей терапии ритуксимабом ($p=0,02$) без отклика со стороны ОВ ($p=0,49$). Частота ранних рецидивов (POD24) оказалась идентичной в обеих группах: 24 и 28% соответственно. Несмотря на отсутствие разницы в ОВ, создается впечатление о преимуществе использования антрациклинсодержащего режима у молодых пациентов с высокой метаболической активностью опухоли [5].

Новые комбинации 1-й линии терапии

Комбинация леналидомид + ритуксимаб (R2) зарекомендовала себя эффективной схемой лечения пациентов с иНХЛ. Ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, блокируя пе-

Рис. 4. Монотерапия ритуксимабом (R-моно) или W/W при распространенных стадиях ФЛ с бессимптомным течением.
Fig. 4. Rituximab monotherapy (R-mono) or W/W in case of asymptomatic advanced-stages FL.

- 2011–2019 гг. – 301 пациент – R-моно
- Исторический контроль 2004–2010 гг. (n=302) и 2011–2019 гг. (n=240)

Характеристика	Историческая когорта	Историческая/текущая когорта	Текущая когорта		OBSE-2 vs R-mono	Отсутствуют данные
	OBSE-1 (2004–2010)	Значение p	OBSE-2 (2011–2019)	R-mono (2011–2019)		
Число пациентов	302		240	301		
Пол		0,75			1,0	
Женщины	137 (45%)		112 (47%)	141 (47%)		
Мужчины	165 (55%)		128 (53%)	160 (53%)		
Возраст						
Медиана	63 (29–90)	0,23	66 (27–92)	64 (31–90)	0,017	
Старше 60	174 (58%)	0,14	163 (68%)	178 (59%)	0,044	
Статус ECOG					0,35	
≤1	279 (92%)		218 (91%)	281 (93%)		
>1	23 (8%)		22 (9%)	20 (7%)		
Стадия		0,23			<0,001	
2	52 (17%)		71 (30%)	42 (14%)		
3/4	250 (83%)		169 (70%)	259 (86%)		
Количество зон поражения		0,015			0,61	60 (70,1%)
0–4	209 (69%)		178 (74%)	250 (83%)		
>4	64 (21%)		31 (13%)	51 (17%)		
ЛДГ		0,20			0,81	107 (12,7)
Норма	228 (76%)		182 (76%)	263 (87%)		
Повышение	27 (9%)		16 (7%)	20 (7%)		
Гемоглобин, г/л		0,29			0,10	27 (3,2%)
<120	21 (7%)		30 (12%)	24 (8%)		
≥120	258 (85%)		207 (86%)	276 (92%)		
Опухолевый объем		0,97			0,55	
Медиана (см), диапазон	3 (1–16)		3 (0–16)	3 (0–12)		27 (3,2%)
Индекс FLIPI		0,83			0,63	
Низкий риск	91 (30%)		69 (29%)	109 (36%)		
Промежуточный риск	98 (32%)		76 (32%)	121 (40%)		
Высокий риск	45 (15%)		26 (11%)	53 (18%)		

ЭФФЕКТ R-МОНО: ПР – 70%, ЧР – 23%, без ответа – 6%

S. Perri, et al. Blood 2020; 136 (1): 23–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136457>

редачу сигнала пути NF-κB, также проявляют клиническую активность при ИХЛ. Привлекают внимание данные о том, что пероральный ингибитор протеасом иксазомиб обладает меньшей нейротоксичностью, чем бортезомиб, что делает его перспективным комбинаторным агентом для добавления к режиму R2 (рис. 8).

В исследование I фазы В. Hill и соавт. включили всего 20 пациентов, 15 из которых – с ФЛ (abs 2049). Основной идеей работы была возможность лечения пациентов из группы высокого риска без использования химиотерапевтической составляющей. Действительно, комбинация ингибитора протеасом, иммуномодулятора и моноклонального антитела продемонстрировала обнадеживающую активность: частота объективного ответа составила 61,2%, и в большинстве случаев это был стойкий полный ответ (ПО) – 55,6%. Профиль безопасности оказался ожидаемым, без тяжелых, связанных с лечением, нежелательных явлений (НЯ). Таким образом, R2 можно безопасно сочетать с иксазомибом в дозе 4 мг для лечения первичных пациентов с ИХЛ.

Рецидивы/рефрактерность

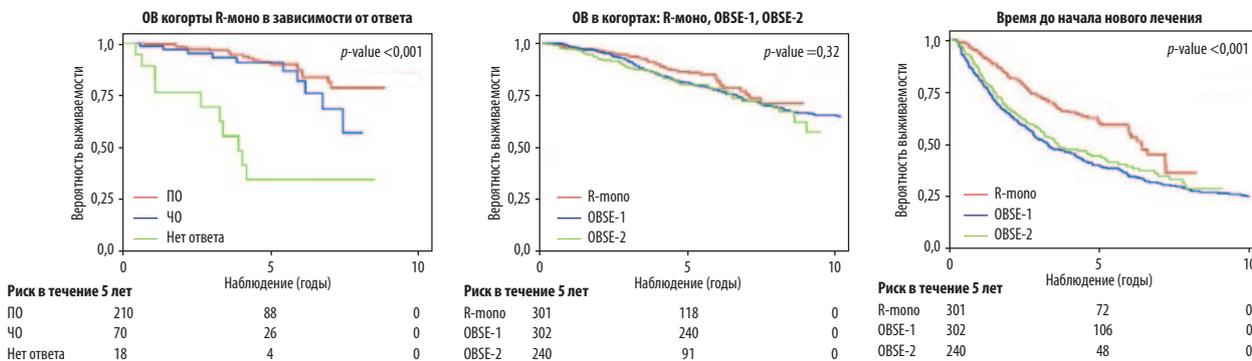
Существует ли оптимальная терапевтическая последовательность во 2-й и последующих линиях при ФЛ? На этот вопрос в своем пленарном докладе дал ответ профессор G. Salles (рис. 9).

Стратегия терапии отличается у пациентов наивных и предлеченных иммунохимиотерапией (ИХТ). Для когорты, получившей лучевую терапию или монотерапию ритуксимабом и нуждающейся в новом лечении, следующая линия в большинстве случаев состоит из режима ИХТ. На этом этапе приемлемы все режимы, ранее рассмотренные в качестве опций 1-й линии. Недавно одобренная комбинация леналидомид + ритуксимаб (R2) также является возможным вариантом. Для пациентов ослабленных, пожилых или с низкой опухолевой нагрузкой и длительным ответом на монотерапию ритуксимабом (>5 лет) подход ритуксимаб-моно может быть повторен, также может быть использована лучевая терапия (см. рис. 9).

Для пациентов, уже получивших ИХТ в 1-й линии, представляется логичным предложить альтернативный цитотоксический режим, обычно комбинированный с антителом против CD20. В тех случаях, когда СНОР или СVP использовались в качестве основы химиотерапии в первой линии, бендамустин является оптимальным выбором. Обинутузумаб + бендамустин (GB) с последующей поддержкой обинутузумабом были одобрены для пациентов с рефрактерным к ритуксимабу заболеванием со значительным преимуществом в выживаемости. Этот режим является оптимальным для пациентов, рефрактерных к ритуксимабу, которые ранее получали R-CVP или R-СНОР. Следует отметить, что многие схемы, используемые для лечения агрессивных

Рис. 5. R-моно или W/W.
Fig. 5. R-mono or W/W.

- Медиана времени до следующего лечения в группе R-моно – 6,4 года; W/W – 3,3 и 3,6 года ($p=0,037$)
- 5-летняя ОВ – 86, 81, 80% ($p=0,32$)
- R-моно – предиктор бессобытийной выживаемости, но не для ОВ



Примечание. ЧО – частичный ответ.

S. Perri et al. Blood 2020; 136 (1): 23–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136457>

Рис. 6. R-CHOP или RB с поддержкой ритуксимабом или без у первичных пациентов с ФЛ с высоким SUV при исходной ПЭТ.
Fig. 6. R-CHOP or RB regimens with or without rituximab in initial patients with FL with high initial PET SUV_{max}*

261 пациент с ФЛ 1–3А и максимальным стандартизованным уровнем захвата фармпрепарата ($SUV_{max} \geq 13$)
R-CHOP – 183; RB – 78
Медиана возраста – 59 лет

Исходные характеристики различались:

R-CHOP против RB
возраст: 58 против 62 лет ($p=0,009$)
В-симптомы: 26% против 10% ($p=0,005$)
SUV_{max}>18: 49% против 36% ($p=0,04$)

P. Mondello, et al. ASH 2020, abs 2041.

В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ), включающие высокодозный цитарабин, цисплатин/оксалиплатин и др., также могут быть эффективными в условиях рецидива заболевания. Недавно режим R2 был одобрен и для пациентов, не рефрактерных к ритуксимабу. Хотя долгосрочные данные пока отсутствуют, этот режим или его вариант, где обинтузумаб заменяет ритуксимаб, в комбинации с леналидомидом имеют приемлемую переносимость и фиксированную продолжительность лечения и являются привлекательными вариантами в этой клинической ситуации. Многочисленные исследования показали, что высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) может обеспечить длительные ремиссии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, и эта стратегия широко используется некоторыми учреждениями для пациентов с ранней неудачей лечения (рис. 10).

На конгрессе были представлены обновленные результаты исследования MAGNIFI по подгруппе пожилых пациентов ≥ 70 лет – 152 (39%) из 393 включенных в исследование (рис. 11). Как и в общей популяции, режим R2 у пациентов пожилого возраста с рецидивом/рефрактерностью (P/P) ФЛ и ЛМЗ продемонстрировал обнадеживающую эффективность (общий ответ – ОО 75%, ПР – 38%, медиана длительности ответа – ДО не достигнута) в сочетании с приемлемым профилем безопасности: нейтропения (35%) стала единственным осложнением, достигшим 3/4-й степени тяжести (фебрильная нейтропения наблюдалась у 3 пациентов – 2%). Результаты делают эту комбинацию весьма привлекательной для пожилых, представляющих собой наиболее проблематичную в отношении выбора терапии популяцию.

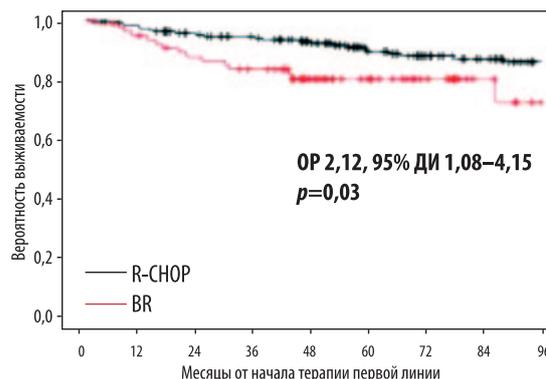
Трансформация ФЛ

Вопросам тФЛ, основные из которых – каково оптимальное инициальное лечение тФЛ и следует ли пациентам проводить консолидирующую ВДХТ с аутоТГСК, – был посвящен доклад профессора S. Smith (рис. 12).

Рис. 7. R-CHOP или RB с поддержкой R или без у первичных пациентов с ФЛ с высоким SUV при исходном ПЭТ.
Fig. 7. R-CHOP or RB regimen with or without R in initial patients with high initial PET SUV_{max}*

Результаты индукционной терапии:

ПР
Прогрессирование
R-CHOP против RB
82% против 69%, $p=0,03$
6% против 18%, $p=0,02$



При медиане наблюдения 76 мес достоверной разницы ВБП не отмечено ($p=0,34$)
Для R-CHOP – тенденция к улучшению ОВ ($p=0,03$)

P. Mondello, et al. ASH2020, abs2041

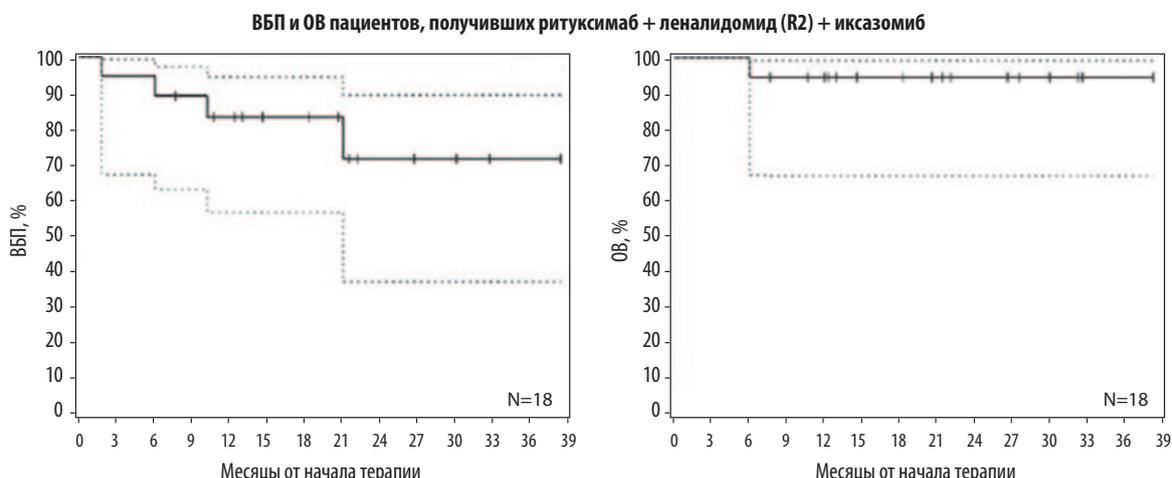
Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Наилучшее инициальное лечение после констатации факта трансформации зависит от предшествующей терапии и морфоиммунологического варианта, полученного при повторной биопсии. Существует несколько клинических сценариев: тФЛ у наивных – нелеченых пациентов с ФЛ (включая одно-временную диагностику ФЛ/тФЛ) и тФЛ после предшествующей ИХТ на основе антрациклина, а также тФЛ, развившейся после предшествующей терапии, которая не включала цитотоксическую химиотерапию. Примером сценария, о котором практически нет данных, являются случаи, когда тФЛ возникает после предшествующей ИХТ на основе бендамустина, и неясно, следует ли лечить этих пациентов аналогичными препаратами, подвергшимся лечению антрациклинами.

Для пациентов, которые никогда не получали лечения ФЛ или получали нехимиотерапевтические опции, лечение тФЛ следует той же парадигме, что и de novo ДВККЛ или высокоагрессивные варианты НХЛ (в зависимости от гистологии). Ряд исследований показывает, что тФЛ без предварительного лечения антрациклином имеет относительно хороший прогноз, подобный de novo ДВККЛ. Важно отметить, что добавление ВДХТ с

Рис. 8. R2 (леналидомид + ритуксимаб) + иксазомиб в 1-й линии терапии ФЛ высокого риска: фаза I.
Fig. 8. R2 (lenalidomide + rituximab) + ixazomib in first-line therapy of high-risk FL: The Phase I.

- 20 пациентов (15 – ФЛ)
- Эскалация дозы иксазомиба: 2 мг (n=3), 3 мг (n=3) или 4 мг (n=12) внутрь в 1, 8 и 15-й дни с леналидомидом – 20 мг 1–21-й дни каждые 28 дней. Ритуксимаб – в стандартной дозе в 1, 8, 15, 21-й цикла 1, 1 раз в 28 дней для циклов 2–6 и затем один раз в 2 мес для циклов 7–12. Всего 12 циклов
- Всем пациентам: ацетилсалициловая кислота – для профилактики венозной тромбоземболии и ацикловир – для профилактики активации инфекции *Varicella zoster* (опоясывающий герпес)
- **Результаты:** **ОО – 61,2% (55,6% – ПР, 5,6% – ЧР)**, стабилизация – 22,2% и прогрессирование – 16,7%
- 18 мес ВБП и ОВ – 71 и 94% соответственно



R2 можно безопасно сочетать с иксазомибом 4 мг для лечения первичных больных иНХЛ.
НЯ при максимальной дозе: тошнота/рвота (44%), диарея (50%), сыпь (33%), периферическая нейропатия (22%), миалгия/артралгия (17%), инфекция (33%), тромбоземболия легочной артерии – 1 случай
 По состоянию на июнь 2020 г. медиана наблюдения – 21 мес
 Четыре пациента прекратили лечение в связи с прогрессированием заболевания; два – с трансформацией в агрессивную лимфому.

B. Hill, et al. ASH 2020, abs 2049.

Рис. 9. ASH 2020 – Gilles Salles. Варианты лечения пациентов, которые не получали ИХТ в 1-й линии.
Fig. 9. ASH 2020 – Gilles Salles. The treatment options for the patients who did not receive ICT in the first-line therapy.

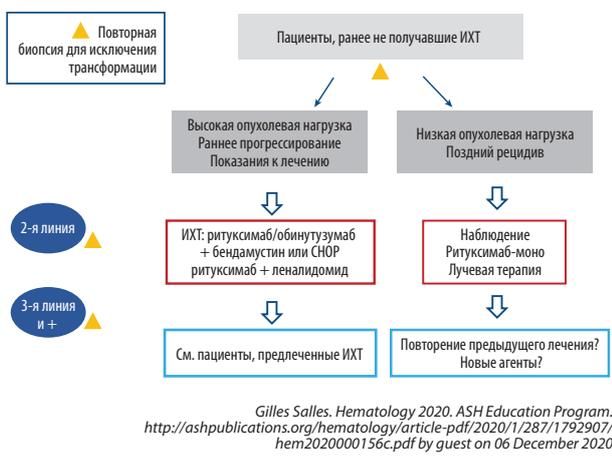


Рис. 10. ASH 2020 – Gilles Salles. Варианты лечения пациентов с неудачей после ИХТ.
Fig. 10. ASH 2020 – Gilles Salles. The treatment options for the patients with poor results after ICT.



аутоТГСК для пациентов, которые ранее не лечились по поводу ФЛ, не улучшает исходы. Таким образом, пациенты с тФЛ без предшествующей химиотерапии по поводу ФЛ должны получать антрациклинсодержащую ИХТ без ВДХТ с аутоТГСК.

Не доказана также роль поддерживающей терапии ритуксимабом при тФЛ, подобно пациентам с ДВККЛ de novo (рис. 12).

Пациенты, которые ранее получали ИХТ, имеют худший прогноз. Основной опцией для этой категории пациентов является химиотерапия спасения с консолидирующей ВДХТ с аутоТГСК. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТСК) также может рассматриваться для пациентов с Р/Р тФЛ.

Высокая непосредственная эффективность была продемонстрирована в небольшом исследовании Н. Desai и соавт. по использованию комбинации леналидомидом с R-SHOP (R2-SHOP) у пациентов с ранее не леченной трансформиро-

ванной ФЛ: частота ОО составила 97%, причем 88% пациентов достигли ПР. Двухлетние ВБП и ОВ составили 84,5 и 96,9% соответственно (рис. 13).

Новые препараты и комбинации при лечении рецидивов ФЛ

Перспективной группой препаратов в лечении рецидивов ФЛ являются ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). PI3K-киназный путь является одним из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, и контролирует такие процессы, как апоптоз, рост и пролиферация клеток, метаболизм. Активное расширение арсенала препаратов этой группы, таким образом, является абсолютно закономерным фактом.

Рис. 11. MAGNIFI: R2 в подгруппе пожилых >70 лет.
Fig. 11. MAGNIFI: R2 in the subgroup of older adults >70 years.

	Общая популяция (n=393)	≥70 (n=152)
Характеристика, число (%)		
Медиана возраста, годы (диапазон)	66 (35–91)	76 (70–91)
70–80	108 (27)	108 (71)
старше 80	44 (11)	44 (29)
ФЛ 1–3А типа	317 (81)	121 (80)
ЛМЗ	76 (19)	31 (20)
Стадия III–IV	327 (83)	124 (82)
Статус ECOG 0–1	384 (98)	148 (97)
Большая опухолевая масса	162 (41)	61 (40)
Предшествующая терапия ритуксимабом	372 (95)	142 (93)
Рефрактерность к ритуксимабу	137 (35)	48 (32)
Ранний рецидив	132 (34)	41 (27)
Двойная рефрактерность	80 (20)	23 (15)
Эффективность		
Медиана ВБП, мес	40,1 (37,6-NR) (n=391)	36 (38,3-NR) (n=151)
ОО, число (%)	270/393 (69)	106/141 (75)
ПР + нПР, число (%)	158/393 (40)	54/141 (38)
Медиана длительности ответа, мес	39,0 (36,8-NR)	NR (27,1-NR)

F. Lonsigan, et al. Blood 2020; 136 (1): 30–1. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134193>

Примечание. нПР – неподтвержденная полная ремиссия, NR – не достигнута.

Умбралисиб – пероральный двойной ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы дельта (PI3Kδ) и казеин киназы-1ε (CK1ε) – использовался в исследовании II фазы UNITY-NHL (NCT02793583) в качестве монотерапии у ранее леченных больных НХЛ. Включены 208 пациентов с иНХЛ (69 – ЛМЗ, 117 – ФЛ и 22 – хронический лимфолейкоз). Препарат использовался у интенсивно предлеченных пациентов, для которых зарегистрированные терапевтические опции были исчерпаны. Это делает полученные результаты еще более ценными: ОО достигнут почти у 1/2 пациентов (45,3%), при этом в большинстве случаев в виде стойкой ПР (40,2%) с медианой длительности ответа – 11,1 мес (abs 2934); рис. 14 [6].

Другим представленным на конгрессе препаратом стал парсаклизиб – высокоселективный ингибитор PI3Kδ следующего поколения, который показал многообещающую активность у пациентов с ранее леченной ФЛ в исследовании II фазы CITADEL-203 (NCT03126019) (abs 2935). Изучались два режима применения препарата: 20 мг 1 раз в день (QD) в течение 8 нед с последующим приемом либо 20 мг 1 раз в неделю (WG), либо 2,5 мг в день (DG) с обязательной профилактикой пневмоцистной инфекции. Большинство активно предлеченных пациентов ответили на терапию (ОО – 69,8%, ПР – 13,5%), при этом эффект был отсроченным – медиана времени до ответа 8 нед, но стойким – медиана длительности ответа не достигнута. С учетом приемлемого профиля безопасности препарат, несомненно, может считаться перспективной опцией для дальнейшего изучения (см. рис. 14).

В открытом многоцентровом исследовании (NCT01897571) оценивался ингибитор гистон-метилтрансферазы таземетостат в 3-й линии терапии ФЛ в дозе 800 мг перорально 2 раза в день (abs 2047): ОО составил 51%, медиана длительности ответа – 11 мес, медиана ВБП – 12 мес, медиана ОВ не была достигнута. Прогностическое моделирование с использованием 17 базовых переменных выявило возможные предикторы эффективности: для ОО – число предшествующих линий терапии; в качестве возможных предикторов длительности ответа – рефрактерность к ритуксимабу и количество предшествующих линий терапии; для ВБП – рефрактерность к

Рис. 12. Алгоритмы при тФЛ.
Fig. 12. The algorithms of treatment in case of FL transformation.

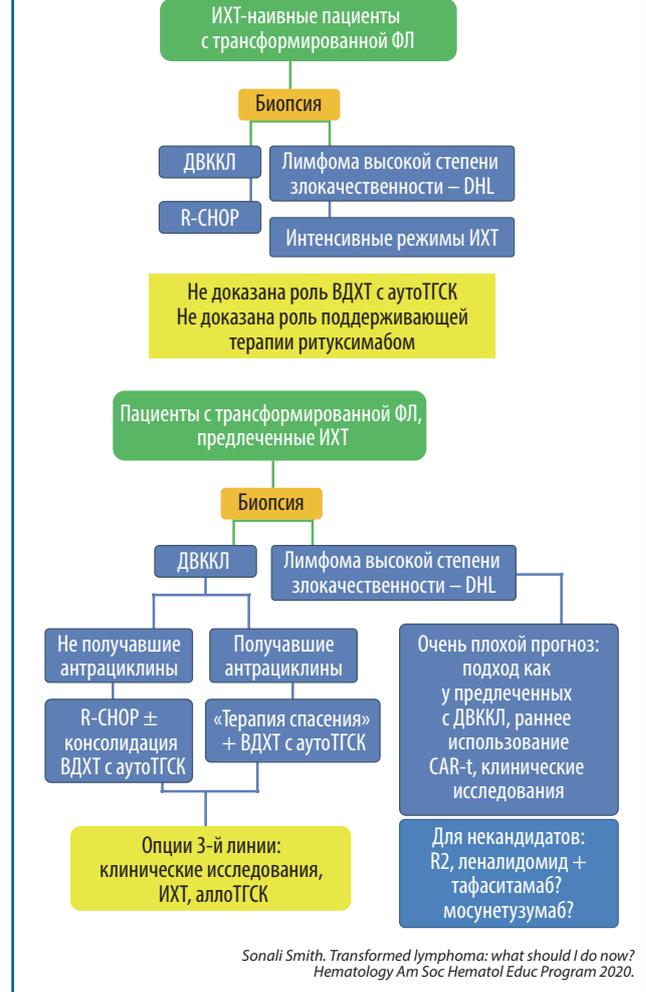
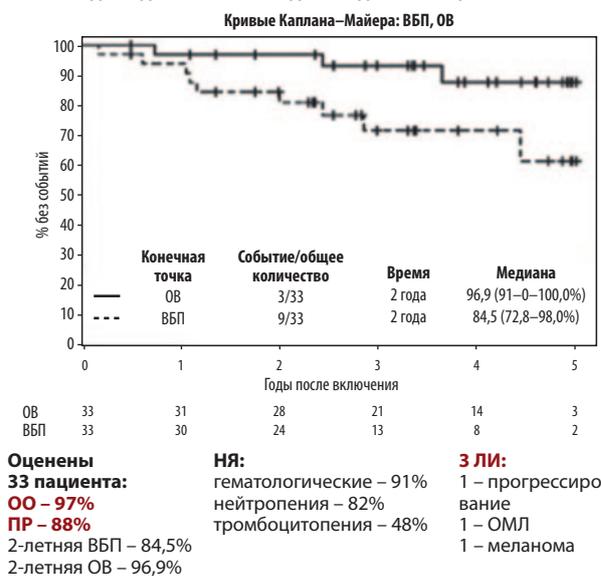


Рис. 13. Леналидомид + R-СНОР (R2-СНОР) при нелеченой трансформированной в ДВККЛ ФЛ: исследование M078E.
Fig. 13. Lenalidomide + R-CHOP (R2-CHOP) application in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma.

Шесть циклов: R-СНОР, пегфилграстим – 2-й день и леналидомид – 25 мг 1–10-й дни 21-дневного цикла



Sanjal H Desai, et al. Blood 2020; 136 (Suppl. 1): 47–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-141298>

Примечание. ОМЛ – острый миелобластный лейкоз.

Рис. 14. Новые препараты и комбинации при лечении рецидивов ФЛ.
Fig. 14. New drugs and drug combinations in the treatment of the relapses of FL.

Умбралисиб при P/P иНХЛ: фаза II Unity-NHL

- 208 пациентов с иНХЛ (117 ФЛ)
- Умбралисиб внутрь 800 мг в день



P. Zinzani et al. ASH 2020, abs 2934.

**Парсаклисиб – ингибитор PI3K:
фаза II CITADEL-203 (NCT03126019)**

2018–2020 гг. – 106 пациентов.
 Пациенты были распределены для получения парсаклисиба – 20 мг
 1 раз в неделю (WG) либо 2,5 мг в день (DG). Оценены 96 пациентов.

	WG (n=22)	DG (n=74)	Всего (n=96)
ОО	63,6 (40,7–82,8)	71,6 (59,9–81,5)	69,8 (59,6–78,7)
ПО	13,6	13,5	13,5
ЧО	50,0	58,1	56,3

Медиана времени до ответа – 8 нед
 Медиана ВБП – 15,8 мес

R. Linch, et al. ASH 2020, abs 2935.

Рис. 15. Таземетостат в 3-й линии терапии ФЛ: фаза II.
Fig. 15. Tazemetostat in the third-line of FL therapy: The Phase II.

Факторы прогноза для объективного ответа, ДО, ВБП и ОВ		
ОО	Показатель, % (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)
Количество предшествующих линий		
1–2	66 (49–80)	2,93 (1,28–6,75)
>2	40 (27–53)	
Длительность ответа		
Медиана, мес (95% ДИ)		ОР (95% ДИ)
Рефрактерность к ритуксимабу		
нет	19 (8–NE)	0,21 (0,01)
да	7 (4–12)	
Количество предшествующих линий		
1	7 (0,5–NE)	12,45
2	12 (6–20)	1,46
>2	11 (7–NE)	(0,84)
ВБП		
Медиана, мес (95% ДИ)		ОР (95% ДИ)
Рефрактерность к ритуксимабу		
нет	22 (14–28)	0,17 (0,0001)
да	8 (5–11)	
Критерии GELF		
нет	41 (14–NE)	0,37 (0,004)
да	11 (6–14)	
Рефрактерное заболевание		
нет	17 (11–NE)	3,08 (0,08)
да	11 (7–14)	
Пол		
женщины	14 (11–20)	0,52 (0,14)
мужчины	11 (4–16)	
ОВ		
Медиана, мес (95% ДИ)		ОР (95% ДИ)
Рефрактерность к ритуксимабу		
нет	не достигнута (38–NE)	0,43 (0,03)
да	не достигнута (20–NE)	
Миелосупрессия		
нет	не достигнута (38–NE)	0,26 (0,08)
да	не достигнута (23–NE)	
Количество предшествующих линий		
1–2	не достигнута (NE–NE)	0,24 (0,001)
>2	28 (20–NE)	
Примечание. NE – не поддается оценке		

99 пациентов

- ОО 51%
- Медиана ДО 11 мес
- Медиана ВБП 12 мес
- Медиана ОВ не достигнута

G. Salles et al. ASH 2020, abs 2047.

Сравнение с PI3K

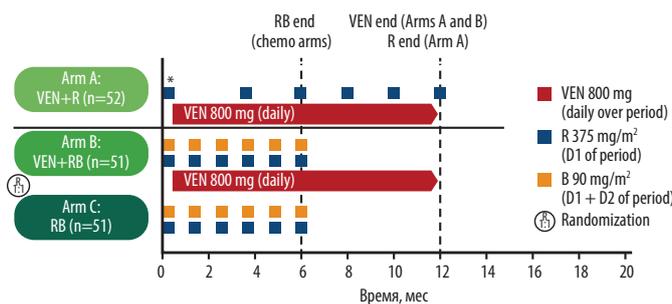
Методология непрямого сравнения:
 таземетостат E7438-G000-101 (n=99)
 иделалисиб (n=72)
 дувелисиб (n=129, 64% ФЛ)
 копанлисиб (n=142, 73% ФЛ)

Для лечения P/P ФЛ >3-й линии необходимы более переносимые варианты лечения, поскольку пациенты пожилые и предлеченные.

Таземетостат удовлетворяет эту потребность.

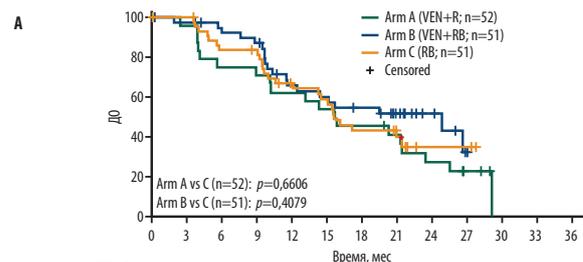
D. Praudman et al. ASH 2020, abs 2064.

Рис. 16. CONTRALTO II фаза: венетоклак в комбинации с ритуксимабом и RB при P/P ФЛ.
Fig. 16. The II phase CONTRALTO II study: venetoclax in combination with rituximab and RB in case of relapsed/refractory FL.

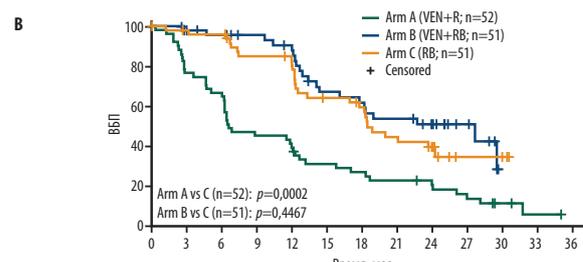


Число (%)	Arm A: VEN+R (n=52)	Arm B: VEN+RB (n=51)	Arm C: RB (n=51)
Первичный ответ			
ОО	18 (35)	43 (84)	43 (84)
ПМО (ПО)	9 (17)	38 (75)	35 (69)
95% ДИ	8,23; 30,33	60,37; 85,67	54,11; 80,89
Различия (95% ДИ)	NA	5,88 (-11,59 - 23,35), p=0,51	
Частичный метаболический ответ (ЧО)	9 (17)	5 (10)	8 (16)
Стабилизация	7 (14)	0	1 (2)
Прогрессирование	23 (44)	2 (4)	5 (10)
Ответ неизвестен	3 (6)	4 (8)	2 (4)

Примечание. ПМО – полный метаболический ответ.



Число больных, риск	24	23	18	17	15	13	11	9	6	3	1
Arm A (VEN+R)	24	23	18	17	15	13	11	9	6	3	1
Arm B (VEN+RB)	41	40	36	34	24	22	19	14	7	1	
Arm C (RB)	44	44	36	35	26	23	16	12	3	3	



Число больных, риск	50	39	33	23	20	15	13	11	9	6	3	1
Arm A (VEN+R)	50	39	33	23	20	15	13	11	9	6	3	1
Arm B (VEN+RB)	48	43	41	38	34	25	23	20	15	7		
Arm C (RB)	49	47	46	38	35	27	24	18	12	3	2	

Pier Luigi Zinzani. Blood 2020; 136 (23): 2628–37.

Рис. 17. CONTRALTO II фаза: венетоклак в комбинации с ритуксимабом и RB при P/P ФЛ.
Fig. 17. The II phase CONTRALTO II study: venetoclax in combination with rituximab and RB in case of R/R FL.

	Arm A: VEN+R (n=52)	Arm B: VEN+RB (n=49)	Arm C: RB (n=50)
НЯ 3/4-й степени тяжести, зарегистрированные более чем у 10% пациентов, число (%)			
Нейтропения	13 (25,0)	29 (59,2)	14 (28,0)
Тромбоцитопения	4 (7,7)	22 (44,9)	3 (6,0)
Анемия	3 (5,8)	7 (14,3)	1 (2,0)
Лейкопения	2 (3,8)	5 (10,2)	2 (4,0)
Фебрильная нейтропения	0	6 (12,2)	3 (6,0)
Рвота	0	5 (10,2)	0
Гипокалиемия	1 (1,9)	6 (12,2)	1 (2,0)

Выводы: дальнейшие исследования оправданы для подтверждения клинической эффективности добавления VEN к схемам ИХТ при ФЛ. Необходима оптимизация дозирования и режима применения VEN, возможно, с учетом того, что непрерывные графики дозирования представляют особый интерес для разных популяций. В настоящее время проводится несколько исследований, изучающих VEN в разных комбинационных стратегиях у пациентов с ФЛ (NCT02956382, NCT03113422, NCT03135262, NCT02611323 и NCT02877550).

Pier Luigi Zinzani. Blood 2020; 136 (23): 2628–37.

любой терапии, критерии GELF и пол. Несмотря на скромную частоту объективных ответов, возможность получения длительных ремиссий для пациентов в 3+ линии терапии является весьма ценным достижением.

Дополнительное преимущество таземетостата продемонстрировали данные систематического обзора публикаций клинических испытаний иделалисиба, дувелисиба и копанлисиба в сравнении с использованием таземетостата в качестве терапии 3+ линии ФЛ (abs 2064). Была выбрана методология непрямого сравнения с поправкой на соответствие (МАИС) в связи с тем, что все исследования были нерандомизированными. Результаты этого анализа показали, что после корректировки исходных популяционных различий таземетостат удовлетворяет потребность в более безопас-

ном лечении, поскольку он связан с низким относительным риском развития НЯ по сравнению с иделалисибом, дувелисибом или копанлисибом при сопоставимых показателях эффективности (рис. 15).

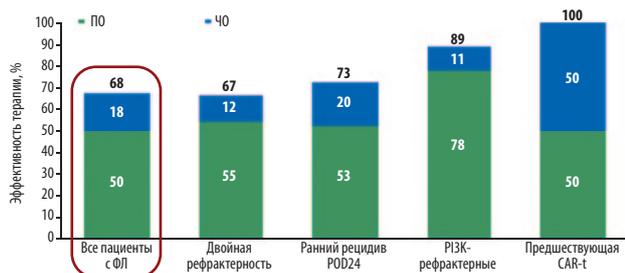
Открытое рандомизированное исследование фазы II CONTRALTO оценивало безопасность и эффективность комбинаций BCL-2 ингибитора венетоклакса с ритуксимабом (VEN+R), венетоклакса с режимом RB (VEN+RB) и только RB при рецидивирующей/рефрактерной ФЛ. В целом были проанализированы 163 пациента. По непосредственной эффективности группа без химиотерапии (VEN+R) явно уступила двум остальным (VEN+BR и BR), между которыми значимых различий, к сожалению, выявлено не было (ОО 84% vs 84%, ПР 75% vs 69% соответственно); рис. 16, 17 [7].

VEN+RB продемонстрировал самую высокую токсичность при более низкой интенсивной дозе RB, в сравнении с дозонтенсивностью режима RB группе С – без венетоклакса (частота НЯ 3/4-й степени равна 93,9% против 60,0%), но при этом эффективность была сопоставимой. Оптимизация дозы и графика введений может улучшить эффективность и переносимость режима VEN+RB, в то время как данные VEN+R требуют дальнейшего изучения.

Высокую эффективность демонстрируют биспецифические антитела: мосунетузмаб, глофитамаб и эпоритамаб.

По состоянию на 21 января 2020 г. 62 пациента с рефрактерной, активно предлеченной ФЛ получали мосунетузмаб в дозах 0,4/1,0/2,8 мг и 1/2/13,5 мг – пошаговое повышение. Более 1/2 пациентов (53%) имели двойную рефрактерность, почти 1/2 (48%) отнесены к POD24, а 6% пациентов получали предшествующую терапию CAR-T. Учитывая крайне неблагоприятный профиль включенных в программу пациентов, частота ОО может быть охарактеризована как сверхвысокая – 68%, при этом в 1/2 случаев (50%) это была ПР. Достигнутый эффект оказался достаточно стойким: при медиане наблюдения – 14,4 мес более 1/2 пациентов (62%) оставались в ремиссии. Медиана продолжительности ответа составила 20,4 мес, медиана ВБП – 11,8 мес. Неблагоприятные события часты (97%), но при этом серьезные нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 1/3 больных (35%): гипофосфатемия (23%; транзиторная и клинически бессимптомная) и нейтропения (21%; с низкой частотой фебрильной нейтропении – 2%); рис. 18. [8]

Рис. 18. Мосунетузаб при Р/Р ФЛ: I фаза, эскалация дозы.
Fig. 18. Mosunetuzumab in case of relapsed/refractory FL: The Phase I, dose escalation.



S. Assulin et al. Blood 2020; 136 (1): 42-4. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-135839>

Повышение дозы глофитамаба обусловило высокую эффективность у пациентов с Р/Р НХЛ

Предфаза – обинутузаб – 7 дней
 Глофитамаб – повышение дозы 2,5/10/16 мг или 2,5/10/30 мг
Пациентов – 32
ФЛ 1–3А – 10
ОО – 62,5%, ПМО – 40,6%
ФЛ – ОО – 100,0%, ПМО – 75,0%

Martin Hutchings. Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients with Hard-to-Treat Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2020.

Эпкоритамаб – биспецифическое анти-CD3/CD20 антитело для подкожного введения – при Р/Р В-НХЛ

67 пациентов:
 ДВКЛ – 45 (67%), ФЛ – 12 (18%), мантийноклеточная лимфома – 4 (6%)
 Медиана линий – 3
 CAR-T получали – 6
 Рефрактерные – 55%
ОО – 100%
ПР – 66,7%
 НЯ: пирексия (70%), местные реакции в месте инъекции (48%) и усталость (45%)

	ДВКЛ		ФЛ	
	≥12 мг	≥48 мг	≥0,76 мг	≥12 мг
Оцениваемая группа	18	7	8	3
ОО	66,7	100	100	100
ПО	6 (33,3)	2 (28,6)	2 (25,0)	2 (66,7)
ЧО	6 (33,3)	5 (71,4)	6 (75,0)	1 (33,3)
Стабилизация	1 (5,6)	0	0	0
Прогрессирование	5 (27,8)	0	0	0

Martin Hutchings. Subcutaneous Epcoritamab Induces Complete Responses with an Encouraging Safety Profile across Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, Including Patients with Prior CAR-T. Therapy: Updated Dose Escalation Data, Blood, 2020.

Martin Hutchings. Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients with Hard-to-Treat Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2020.

Рис. 19. Эффективность и безопасность тисагенлеклейцела (tisa-cel) при Р/Р ФЛ: промежуточный анализ исследования ELARA фаза II.
Fig. 19. The efficiency and safety of tisa-cel in case of relapsed/refractory FL: interim analysis of the Phase II ELARA study.

- По состоянию на 26 мая 2020 г. включены 98 пациентов, 97 получили tisa-cel
- Медиана линий терапии – 4 (2–13), аутоТСК – 36%
- Рефрактерны – 77%
- Медиана наблюдения – 9,9 мес
- Эффект оценен у 52: **ОО – 84,8%, вероятность ответа длительностью ≥ 6 мес – 89,7%**
- НЯ степени тяжести (Grade) ≥ 3 – 69%: нейтропения (28%); синдром высвобождения цитокинов – 48%, тоцилизумаб потребовался – 15, неврологическая токсичность – 10%

Nathan H Fowler, et al. Blood 2020; 136 (Suppl. 1): 1–3.

Рис. 20. Повторное использование аксиабтагена (axicabtagene ciloleucel – axi-cel) у пациентов с Р/Р иНХЛ в ZUMA-5.
Fig. 20. The repeat application of Axi-Cel in patients with relapsed/refractory iNHL in the ZUMA-5 trial.

- 11 пациентов (9 – ФЛ, 2 – ЛМЗ)
- III–IV стадия – 82%, FLIP 3–5 – 91%
- Медиана линий терапии – 4 (2–7), рефрактерные – 82%
- Эффект: ПР – 10/11, ЧР – 1
- ДО – 8,3 мес
- Ретрит: 11 пациентов: 10 – ЧР, 1 – ПР
- Выводы:
 – **повторное введение Axi-Cel эффективно**
 – аналогичный профиль безопасности при повторе
 – более низкая опухолевая нагрузка во время повторного лечения
 – необходимы подтверждающие данные с большим числом пациентов и более длительным наблюдением

Kh. Chaves, et al. ASH 2020, abs 2036.

Столь же выразительные для крайне предлеченной категории пациентов результаты были получены при использовании двух других препаратов из этой же группы: глофитамаба и эпкоритамаба.

Представлены промежуточные результаты исследования ELARA II фазы по использованию tisa-cel при Р/Р ФЛ. Несмотря на небольшой период наблюдения и группу пациентов (оценено 52 случая), учитывая крайне неблагоприятную в прогностическом отношении популяцию больных, результаты, несомненно, можно охарактеризовать обнадеживающими: ОО – 84,8%, у 89,7% ДО более 6 мес (рис. 19).

Обсуждалась возможность повторного применения CAR-T-терапии. После первого лечения с использованием Axi-cell в исследовании ZUMA-5 11 пациентов с ФЛ получили повторное введение CAR-T. При этом у 10 пациентов достигнута ЧР, а у 1 пациента – ПР. Интересным наблюдением стала низкая медиана пикового уровня CAR-T-клеток у пациентов, потребовавших повторного их применения, несмотря на то что повторное введение Axi-cell продемонстрировало высокую частоту ответов у пациентов с Р/Р ФЛ при аналогичном первом лечению профиле безопасности (abs 2036); рис. 20 [9].

Лимфома маргинальной зоны

ЛМЗ – редкое заболевание с гетерогенной клинической картиной, которая включает три варианта: экстранодальную ЛМЗ

Рис. 21. ЛМЗ: новости ASH 2020.
Fig. 21. Marginal zone lymphoma (MLZ): ASH 2020 news.



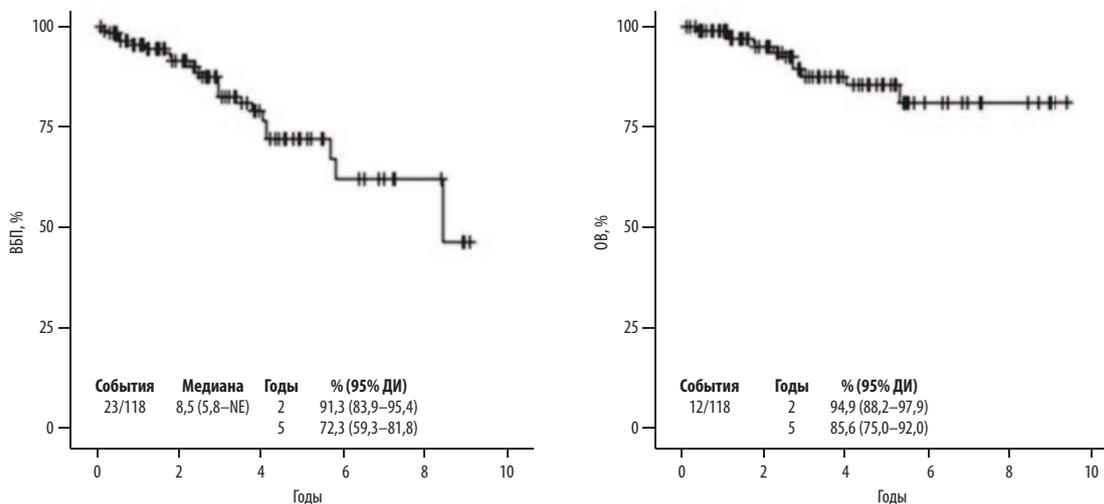
Alessandro Broccoli, Pier Luigi Zinzani. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2020/1/295/1792989/hem202000157c>

(ЭЛМЗ), которая составляет почти 70% всех ЛМЗ, на втором по частоте месте – ЛМЗ селезенки (примерно 20% случаев) и нодальную ЛМЗ, наиболее редко встречающуюся (рис. 21).

Учитывая редкость встречаемости этой нозологии, возникают сложности в проведении клинических испытаний, специально предназначенных для пациентов исключительно с

Рис. 22. RB в I линии терапии при ЭЛМЗ: международный анализ.
Fig. 22. RB in the first-line therapy in patients with MZL: international analysis.

- 118 пациентов (2008–2019 гг.) из 11 центров США и Италии
- Частые локализации: легкие (22%), желудок (13,6%), глаз (11%), мягкие ткани (10,2%), слюнные железы (10%) и желудочно-кишечный тракт (7,6%)
- **Эффект: ПР – 96 (81,4%), ЧР – 13 (11%), стабилизация – 2 (1,7%), прогрессирование – 4 (3,4%) и неизвестно – 3 (2,5%)**
- Инфекционные осложнения – **14%** (герпес – 25%, пневмония – 18,7% и грипп – 18,7%)
- Трансформация в ДВКЛ – **5,9%**
- Вторичные злокачественные новообразования – **6%**



5-летняя ВВП – 72,3%; 5-летняя ОВ – 85,6%; без разницы между пациентами с ПР или ЧР и независимо от поддержки ритуксимабом (17% – мало); без различий у пациентов с ЛМЗ желудка и внежелудочных локализаций.

Alderuccio, et al. Blood 2020; 136 (1): 2–3. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137620>

ЛМЗ. Поэтому большинство данных о лечении этого варианта НХЛ экстраполированы из исследований с участием пациентов с индолентными В-НХЛ или из ретроспективных обзоров. В большинстве случаев нынешние руководящие принципы основаны на рекомендациях экспертов, а не на доказательствах, полученных из рандомизированных исследований.

В своем пленарном докладе P. Zinzani отметил, что функциональные и анатомические особенности каждого пораженного органа как первичного очага ЛМЗ должны учитываться при выборе подходов и при планировании лечения, чтобы максимизировать эффективность и уменьшить непосредственные и отдаленные неблагоприятные события.

В международный анализ с участием 11 центров США и Италии были включены 118 пациентов с медианой возраста 61,5 года и преимущественно генерализованным процессом (III–IV стадии – 79,7%). В качестве инициального лечения пациенты получали продемонстрировавшую высокую непосредственную эффективность комбинацию RB – ПР достигнуты у подавляющего большинства пациентов (81,4%). Важным наблюдением стали доказанная морфологически трансформация у 5,9% пациентов и вторичные злокачественные новообразования, развившиеся у 6% больных. Это исследование представляет собой крупнейший на сегодняшний день анализ, оценивающий активность и безопасность режима RB в 1-й линии терапии ЭЛМЗ (рис. 22) [10].

При ЛМЗ экспрессия CD5 является редким явлением. E. Khsu и соавт. изучили результаты терапии ЛМЗ с использованием R-моно или RB в зависимости от экспрессии CD5. В исследование были включены 213 пациентов с медианой возраста 68 лет. Случаи CD5+ характеризовались наличием делеции del(7q) в 9%, трисомии 12-й хромосомы в 17% и экспрессией CD23 в 9% случаев и ассоциировались с неблагоприятными клиническими проявлениями, в том числе вовлечением костного мозга, повышением ЛДГ, анемией, секрецией моноклонального парапротенина, продвинутой стадией. Даже трансформация чаще развивалась среди пациентов с CD5+ опухолью (9% против 2%, $p=0,13$). Результаты терапии, как непосредственные, так и отдаленные, продемонстрировали лучшие результаты в группе RB по сравнению с R-моно в

1-й линии для CD5+ пациентов, что позволяет рекомендовать более активную терапевтическую тактику для этой категории пациентов (рис. 23) [11].

Профессор P. Zinzani в своем пленарном докладе представил алгоритмы терапии пациентов с ЛМЗ. В основе выбора инициального лечения при MALT-лимфоме желудка должны быть тщательное локорегионарное стадирование с применением эндоскопии с ультрасонографией и определение ассоциации с *Helicobacter pylori*. Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют назначать эрадикационную анти-HP-терапию всем пациентам с HP+ лимфомой желудка независимо от стадии. Комплексные рекомендации Онкологической сети рекомендуют антибактериальную терапию при HP+ MALT-лимфомах, но при отсутствии транслокации t(11;18), которая является предиктором отсутствия ответа на антибиотики. Пациенты с HP+ и t(11;18) должны дополнительно к анти-HP-терапии получать либо локальную лучевую терапию (ISRT), либо системное лечение ритуксимабом.

Выбор инициального лечения при локальных стадиях внежелудочных MALT-лимфом согласно имеющимся рекомендациям основывается на возможности локорегионарной терапии (хирургия и лучевая терапия); рис. 24.

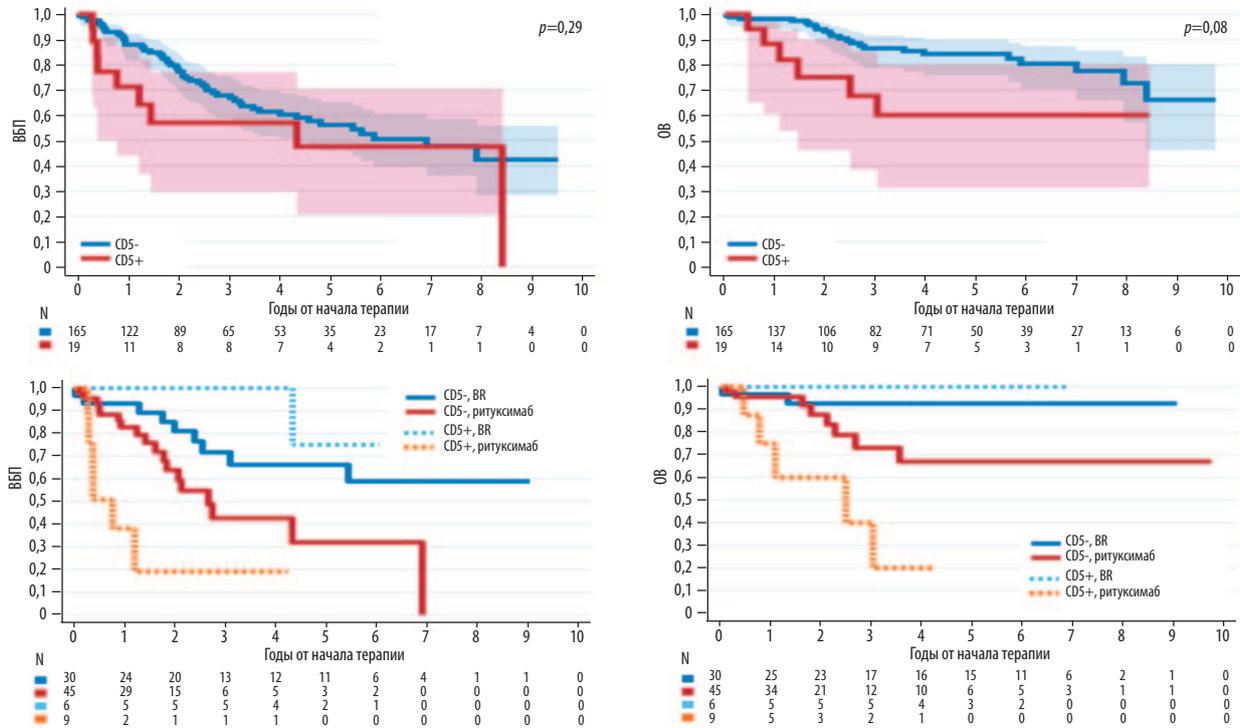
Распространенные стадии требуют системного подхода при наличии клинических симптомов.

Лечение ЛМЗ селезенки должно быть незамедлительно начато у пациентов с массивной спленомегалией и цитопенией. Аутоиммунные проявления, такие как аутоиммунная гемолитическая анемия или тромбоцитопения, нередко у пациентов с лимфомой маргинальной зоны селезенки и могут осложнить течение заболевания. Оптимальным подходом в данной клинической ситуации может быть ритуксимаб в монорежиме с дальнейшим решением вопроса о целесообразности спленэктомии. У пациентов с ассоциацией ЛМЗ селезенки с вирусом гепатита С следует рассмотреть вопрос о противовирусной терапии. ИХТ является опцией выбора в случае неудачи лечения 1-й линии (рис. 25).

Леналидомид в сочетании с ритуксимабом (R2) показал клиническую активность у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной иНХЛ. В исследовании III фазы MAGNIFY были включены 393 пациента, из них 76 (19%) – с ЛМЗ [12]. Медиана возраста

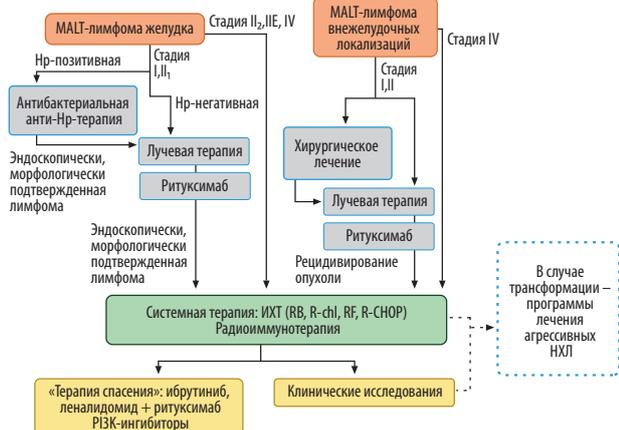
Рис. 23. Экспрессия CD5 при ЛМЗ как фактор плохого прогноза при применении R-моно, но не RB.
Fig. 23. CD5 expression in case of MZL as a poor prognostic factor when using R-mono, but not RB.

- 213 пациентов, CD5+ 10,8% (чаще при ЛМЗ селезенки – 24%, нодальной ЛМЗ – 11%, MALT – 5%; $p=0,003$)
- ОО: R-моно был значительно ниже для CD5+, чем CD5- (22% против 78%, $p=0,003$)
- в группе RB – 100% и 93% соответственно, $p=0,72$)
- **CD5+ ЛМЗ характеризуется диссеминированным дебютом и худшими показателями ОО, ВБП и ОБ при использовании R-моно в 1-й линии. Комбинация RB в этой подгруппе предпочтительнее.**



A. Hsu, et al. Blood 2020; 136 (1): 50–1. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134498>

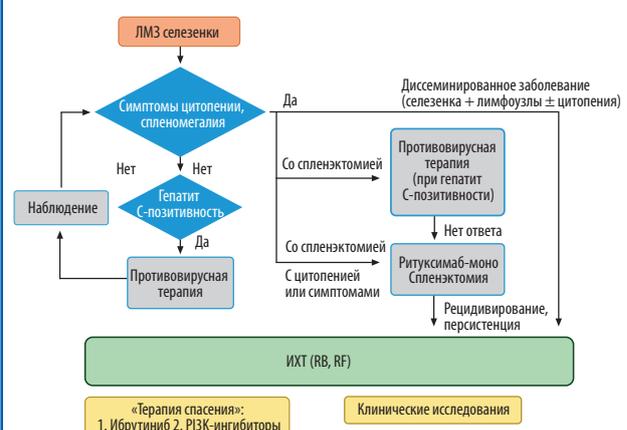
Рис. 24. Алгоритмы ведения пациентов с ЛМЗ.
Fig. 24. Algorithms for the management of patients with MZL.



Alessandro Broccoli, Pier Luigi Zinzani. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2020/11/295/1792989/hem202000157c>

Примечание. Нр – Helicobacter pylori.

Рис. 25. Алгоритм терапии при ЛМЗ селезенки.
Fig. 25. Algorithm of therapy in case of MZL.



Alessandro Broccoli, Pier Luigi Zinzani. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2020/11/295/1792989/hem202000157c>

пациентов с ЛМЗ составила 68 лет, подавляющее большинство (89%) имели III/IV стадию и 95% – ранее получали ритуксимаб-содержащую терапию. Частота ОО в общей популяции составила 68%, для группы варианта MALT эффeктивность оказалась наиболее высокой – ОО 87%, ПР – 47% без достижения медианы ДО, что позволяет сделать выводы о целесообразности использования режима R2 при Р/Р ЛМЗ – опции, зарегистрированной в Российской Федерации (рис. 26).

Занубрутиниб (BGB-3111) – высокоселективный необратимый ингибитор тирозинкиназы Брутона следующего поколения, специально разработанный для минимизации внецеле-

вого ингибирования киназ семейства TEC и EGFR, которые, предположительно, связаны с развитием фибрилляции предсердий, тромбоцитопенией и кровотечениями. В исследовании MAGNOLIA приняли участие 68 интенсивно предлеченных пожилых пациентов с медианой возраста 70 лет. При медиане наблюдения 6,8 мес частота ОО составила 60%, большей частью в виде ЧР – 45%. Треть пациентов прекратили лечение, в основном в связи с прогрессированием заболевания. Учитывая благоприятный профиль безопасности и проявленную активность в группе активно предлеченных пожилых пациентов, занубрутиниб заслуживает дальнейшего

Рис. 26. Режим R2 при Р/Р ЛМЗ: MAGNIFY фаза IIIb.
Fig. 26. R2 regimen in case of relapsed/refractory MZL: the Phase IIIb MAGNIFY study.

Эффективность в общей популяции (ФЛ+ЛМЗ) и в группах ЛМЗ					
	Общая популяция (ФЛ+ЛМЗ) (n=393)	Общая ЛМЗ (n=74)	Нодальная ЛМЗ (n=43)	ЛМЗ селезенки (n=16)	MALT (n=15)
Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	40,1 (37,6–NR)	41,2 (38,4–NR)	41,6 (26,5–NR)	38,4 (5,4–41,2)	NR (16,6–NR)
ОО, n (%)	270 (69)	50 (68)	29 (67)	8 (50)	13 (87)
ПО + неподтвержденная полная ремиссия (НПО), n (%)	158 (40)	29 (39)	18 (42)	4 (25)	7 (47)
Медиана ДО, мес (95% ДИ)	39,0 (36,8–NR)	38,6 (29,4–NR)	39,0 (22,4–NR)	35,8 (40,5–NR)	NR (NR–NR)

Blood 2020; 136 (1): 24–5. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134363>

Рис. 27. 339: Занубрутиниб при Р/Р ЛМЗ: исследование MAGNOLIA (BGB-3111-214).
Fig. 27. 339: Zanubrutinib in relapsed/refractory MZL: the MAGNOLIA study (BGB-3111-214)

Характеристика пациентов, эффективность	
	Рецидив/рефрактерная ЛМЗ (n=68)
Характеристика:	
Мужской пол, n (%)	36 (52,9)
Статус ECOG 0–1	63 (92,6)
Поражение костного мозга	29 (42,6)
Эффективность (n=67)	
ОО	40 (60,0) [47,00; 71,51]
Лучший ответ	
ПР	10 (15,0)
ЧР	30 (45,0)
Стабилизация	18 (27,0)
Прогрессирование	7 (10,0)
Неизвестно	1 (1,5)
Прекращение до оценки	1 (1,5)
Осложнения (n=68)	
Все НЯ	61 (89,7)
≥3-й степени	20 (29,4)
Серьезные НЯ	18 (26,5)

• 68 пациентов; 67 оценены
• **ОО – 60%, ПР – 15%, ЧР – 45%**
• Медиана ДО и ВБП не достигнуты
• НЯ ≥ Grade3 – нейтропения (7,3%)
• Серьезные НЯ: фибрилляция предсердий, гипертермия, пневмония и тромбозитопения (по 1 случаю)

S. Opat, et al. Blood 2020; 136 (1): 28–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134611>

Рис. 28. COVID-19 и индолентные лимфомы: часто задаваемые вопросы (Gilles Salles. ASH 2020).
Fig. 28. COVID-19 and indolent lymphomas: frequently asked questions (Gilles Salles. ASH 2020).

- Проблемы:**
- COVID-19
 - Высокий риск смерти (×2,5 раза)
 - Эффективность вакцинации
 - После анти-CD-20 моноклональных антител ???
1. Задержка терапии, если возможно = «наблюдай и жди»
 2. Использовать лучевую терапию (малые дозы)
 3. Но не идти на компромисс, если системная терапия необходима
 4. Избегать бендамустина и поддерживающей терапии анти-CD-20
 5. Вакцинация возможна с интервалом 6–9 мес после анти-CD-20-терапии

изучения в качестве одной из возможных опций терапии Р/Р ЛМЗ (рис. 27) [13].

В настоящее время мы переживаем сложный период и приобретаем с новыми условиями специализированной помощи пациентам с иНХЛ. Профессор G. Salles в заключении своего пленарного доклада отметил повышенный риск фатальных осложнений при инфицировании COVID-19, акцентировал внимание на подходы мониторинга с минимальным количеством визитов и переходом на дистанционные формы консультирования, призвал к активному применению тактики «наблюдай и жди» при отсутствии показаний к лечению, а при их наличии – воздержанию в период пандемии от использования бендамустина и анти-CD-20-моноклональных антител. Активно обсуждались вопросы вакцинации для пациентов с иНХЛ, многие из которых на сегодняшний день остаются без ответа. Исключением являются пациенты в ремиссии, которые в течение минимум 6 мес не получали иммуносупрессивную терапию, в том числе анти-CD-20-моноклональные антитела, для которых вакцинация от COVID-19 может принести наибольшую пользу (рис. 28).

Литература/References

1. Yellala A, Lyden ER, Nutsch H, et al. Thirty-Five Year Follow-up Analysis of Follicular Lymphoma Patients Treated through the Nebraska Lymphoma Study Group: Prognostic Factor Analysis and Outcomes. *Blood* 2020; 136 (1): 7–8. DOI: 10.1182/blood-2020-142743
2. Kharana A, Mwangi R, Ansell SM, et al. Estimates and Timing of Therapy Initiation during the First Decade for Patients with Follicular Lymphoma Who Were Observed at Diagnosis. *Blood* 2020; 136 (1): 7–8. DOI: 10.1182/blood-2020-141011
3. Dong N, Saeed H, Isenalmbe L, et al. Initial Treatment Vs Watch and Wait in Advanced-Stage Follicular Lymphoma in the Rituximab Era - an Analysis of the National Cancer Database (NCDB). *Blood* 2020; 136 (1): 44. DOI: 10.1182/blood-2020-138749
4. Perri S, Lee DG, Freeman CL, et al. Rituximab Monotherapy Compared to Observation in Patients with Newly Diagnosed Asymptomatic Advanced Stage Follicular Lymphoma: A Retrospective Population-Based Analysis. *Blood* 2020; 136 (1): 23–4. DOI: 10.1182/blood-2020-136457
5. Mondello P, Strati P, Meryman RW, et al. R-CHOP Versus R-Bendamustine with or without Rituximab Maintenance in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma Patients with High SUV at Baseline PET. *Blood* 2020; 136 (1): 39–40. DOI: 10.1182/blood-2020-136438
6. Zinzani PL, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, the Once Daily Dual Inhibitor of PI3K δ and Casein Kinase-1 ϵ Demonstrates Clinical Activity in Patients with Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the Phase 2 Global Unity-NHL Trial. *Blood* 2020; 136 (1): 34–5. DOI: 10.1182/blood-2020-134851
7. Zinzani PL, Flinn IW, Yuen SLS, et al. Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood* 2020; 136 (23): 2628–37. DOI: 10.1182/blood.202005588
8. Assulin S, Kim WS, Sehn LH, et al. Mosunetuzumab Shows Promising Efficacy in Patients with Multiply Relapsed Follicular Lymphoma: Updated Clinical Experience from a Phase I Dose-Escalation Trial. *Blood* 2020; 136 (1): 42–4. DOI: 10.1182/blood-2020-135839
9. Chaves Kh, Jacobson CA, Sehgal AR, et al. Retreatment With Axicabtagene Ciloleucef (Axi-Cel) in Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma in ZUMA-5. *Blood* 2020; 136 (1): 34. DOI: 10.1182/blood-2020-135871
10. Alderuccio JP, Beaven AW, Shouse G, et al. Frontline Bendamustine and Rituximab in Extranodal Marginal Zone Lymphoma: An International Analysis. *Blood* 2020; 136 (1): 2–3. DOI: 10.1182/blood-2020-137620
11. Hsu A, Zayac A, Kurt H, et al. CD5 Expression in Marginal Zone Lymphoma (MZL) Predicts Worse Outcomes with Rituximab (R) but Not with Bendamustine/Rituximab (BR). *Blood* 2020; 136 (1): 50–1. DOI: 10.1182/blood-2020-134498
12. Coleman M, Andorsky DJ, Yacoub A, et al. Patients with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma in the MAGNIFY Phase IIIb Interim Analysis of Induction R2 Followed By Maintenance. *Blood* 2020; 136 (1): 24–5. DOI: 10.1182/blood-2020-134363
13. Opat S, Marcus Robert, Portell CA, et al. Phase 2 Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Blood* 2019; 134 (1): 5256. DOI: 10.1182/blood-2019-122629

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.01.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Лимфома Ходжкина. Новости конференций ASCO, EHA и ASH 2020 г.

Е.А. Демина 

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены наиболее интересные и перспективные исследования, продемонстрированные на крупных международных конференциях в 2020 г. Американского общества клинической онкологии, Европейской ассоциации гематологов, Американского гематологического общества. Основная задача терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ), сформулированная в последние 20 лет, – высокоэффективная терапия и высокое качество жизни, а инструментом для решения этой задачи служит позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Представленные на конференциях этого года исследования показали, что ПЭТ-адаптированные программы лечения стали основой современной терапии ЛХ. Второе не менее интересное направление, представленное на конференциях этого года, – широкое использование таргетной (брентуксимаб ведотин) и иммунотерапии (ниволумаб, пембролизумаб) в сочетании со стандартной химиотерапией не только у больных рецидивирующей/рефрактерной ЛХ, но и в 1-й линии терапии, в том числе у больных старшей возрастной группы. Сочетание брентуксимаба ведотина и иммунотерапии на всех линиях лечения ЛХ, в том числе и в качестве консолидации после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток, – еще одно направление повышения эффективности терапии у пациентов с ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиотерапия, иммунотерапия, брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб
Для цитирования: Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. Новости конференций ASCO, EHA и ASH 2020 г. Современная онкология. 2021; 23 (1): 185–191. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200746

REVIEW

Hodgkin lymphoma. ASCO, EHA and ASH 2020 news

Elena A. Demina 

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Abstract

The review shows the most interesting and promising studies presented at major international conferences of the American Society of Clinical Oncology, the European Hematology Association, and the American Society of Hematology in 2020. The main aim of the therapy for Hodgkin lymphoma (HL), which have been formulated over the past 20 years, is the highly effective therapy and high quality of life, and the main possibility to solve this task is positron emission tomography (PET). The studies presented at conferences this year have shown that PET-adapted therapy has become the basis of modern HL therapy. The second equally interesting direction presented at the conferences this year is the widespread use of targeted (brentuximab vedotin) therapy and immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab) in combination with standard chemotherapy not only in patients with relapsed/refractory HL, but also as first-line therapy, including the patients of an elderly section. The combination of brentuximab vedotin and immunotherapy during all lines of HL treatment, as well as brentuximab vedotin and immunotherapy consolidation after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation are another direction to improve the efficacy of therapy in patients with HL.

Keywords: Hodgkin lymphoma, chemotherapy, immunotherapy, brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab

For citation: Demina EA. Hodgkin lymphoma. ASCO, EHA and ASH 2020 news. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 185–191. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200746

На крупных международных конференциях, прошедших в 2020 г., представлены результаты исследований, которые продолжили планомерно развивать идею высокоэффективной терапии с высоким качеством жизни у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), сформулированную в последние 20 лет. Ряд представленных исследований посвящен поиску группы больных, у которых возможно отказаться от лучевой терапии (ЛТ) в 1-й линии лечения с целью уменьшения числа поздних осложнений, но без снижения эффективности терапии. Кроме того, в интенсивных программах 1-й линии терапии теперь уделяется большое внимание сохранению фертильности как у женщин, так и у мужчин. Инструментом для решения этой задачи служит позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), и уже ни у кого не вызывает сомнения роль ПЭТ в коррекции лечения как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии. Представленные на конференциях этого года исследования показали, что сейчас ПЭТ-адаптированные программы лечения стали основой современной терапии ЛХ. Вторым не менее интересным направлением,

представленным на конференциях этого года, стало все более широкое использование таргетной (брентуксимаб ведотин) и иммунотерапии (ниволумаб, пембролизумаб) в сочетании со стандартной химиотерапией (ХТ), и не только у больных рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ЛХ, но и в 1-й линии терапии, в том числе у больных старшей возрастной группы. Сочетание брентуксимаба ведотина и иммунотерапии на всех линиях лечения ЛХ, в том числе и в качестве консолидации после высокодозной ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК), – еще одно направление повышения эффективности терапии у пациентов с ЛХ.

В этом обзоре представлены наиболее интересные и перспективные исследования, доложенные на крупных международных конференциях в 2020 г.

Первая линия терапии ЛХ

В июне 2020 г. на 25-й конференции Европейской ассоциации гематологов (European Hematology Association – EHA) P. Borch-

Информация об авторе / Information about the author

 Демина Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», врач-онколог хирургического отделения КДЦ «Измайловский». E-mail: drdemina@yandex.ru

 Elena A. Demina – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: drdemina@yandex.ru

man (abstr. S101) и в декабре на 62-й конференции Американского гематологического общества (American Society of Hematology – ASH) M. Fuchs (abstr. 2065) представили результаты многоцентрового проспективного рандомизированного ПЭТ-адаптированного исследования III фазы – протокол HD17 Германской группы по изучению ЛХ (German Hodgkin Study Group – GHSG) по лечению первичных пациентов с ранними стадиями ЛХ и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. В этом исследовании впервые показана возможность отказа от ЛТ по результатам ПЭТ после окончания ХТ-этапа у больных ЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом. Сравнивались 2 группы больных: 1-я группа – получавшие стандартное для Германии лечение, как в протоколе HD14 GHSG (ХТ по интенсифицированной программе 2+2; 2 цикла ВЕАСОРР-эскалированный (ВЕАСОРРэск) + 2 цикла АВВД + облучение областей первичного поражения в дозе 30 Гр), и 2-я группа, в которой пациенты получали такую же ХТ, но ЛТ проводилась только больным с положительными результатами ПЭТ после окончания ХТ – значение 3–4 по критериям Deauville (DS=3–4); рис. 1.

Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) при медиане наблюдения 46 мес не различалась в обеих группах: 97,3% в стандартной группе и 95,1% в ПЭТ-адаптированной ($p=0,12$). Гораздо более важным оказалось отсутствие различия в результатах 5-летней ВБП (5-ВБП) у пациентов с негативными результатами ПЭТ в обеих группах – отказ от ЛТ у больных ЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, получивших интенсифицированную ХТ по программе 2+2 (2 ВЕАСОРРэск+2 АВВД), не привел к ухудшению 5-ВБП (см. таблицу). То есть отказ от ЛТ у ПЭТ-негативных больных возможен, но при более интенсивной ХТ.

Дополнительный анализ, проведенный в этом исследовании, показал, что прогностическое значение для ВБП имеет только DS=4 ($p<0,001$). Пациентов с таким значением ПЭТ всего 16%, и, следовательно, только эта небольшая группа больных ЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом будет нуждаться в дополнительной ЛТ при ХТ-программе 2+2 (2 ВЕАСОРРэск+2 АВВД). По результатам данного исследования такая программа принята в качестве стандартной терапии для этой группы больных ЛХ в Германии.

Результаты еще одного интересного варианта отказа от ЛТ по результатам ПЭТ при ранних стадиях опубликованы S. Park и соавт. в начале 2020 г. [3]. Исследование небольшое, пилотное II фазы, включившее всего 41 больного со всеми ранними стадиями ЛХ без массивного поражения средостения. Исследователи из Северной Каролины у больных с любыми ранними стадиями классической ЛХ (кЛХ) предлагают заменить лучевую консолидацию после ХТ по схеме АВВД на 6 введений брентуксимаба ведотина (BV); рис. 2.

Из 40 больных, получивших подлежащий оценке объем терапии, ПЭТ-негативный ответ после консолидации BV достигнут у 37 больных, и лучевая консолидация после брентуксимаба потребовалась только 2 больным. При медиане наблюдения 47 мес 3-летняя общая выживаемость (ОВ) и 3-летняя ВБП во всей группе больных достигла 97%, а ВБП – 92%. В группе с полным метаболическим ответом 3-летняя ОВ и 3-летняя ВБП составили 100% (рис. 3).

D. Straus на 62-й конференции ASH представил более подробный анализ и 5-летние результаты рандомизированного сравнительного исследования III фазы для больных с распространенными стадиями кЛХ по протоколу ECHELON-1, в котором в схеме АВВД блеомицин заменен на BV: А+АВД vs АВВД [4]. Представленные результаты показали, что программа А+АВД с увеличением длительности наблюдения с 2 до 5 лет увеличивает свое преимущество перед программой АВВД по 5-ВБП (различие достигло $p=0,002$ вместо

$p=0,023$ при 2-летнем наблюдении). К тому же, при более длительном наблюдении проявилось статистически значимое преимущество и при III стадии кЛХ ($p=0,017$). Эти новые данные 5-летнего наблюдения в исследовании ECHELON-1 открывают перспективы для регистрации расширенного показания для схемы А+АВД как в Европе, так и в России.

Дополнительный анализ показал, что преимущество программы А+АВД перед АВВД увеличивается с увеличением длительности наблюдения и для больных с полным метаболическим ответом после 2 циклов ХТ, статистическое различие ВБП – $p=0,004$. Однако для пациентов с ПЭТ-2-положительным ответом продолжение лечения как по схеме АВВД, так и по схеме А+АВД малоперспективно, и для этих больных требуется интенсификация терапии (рис. 4).

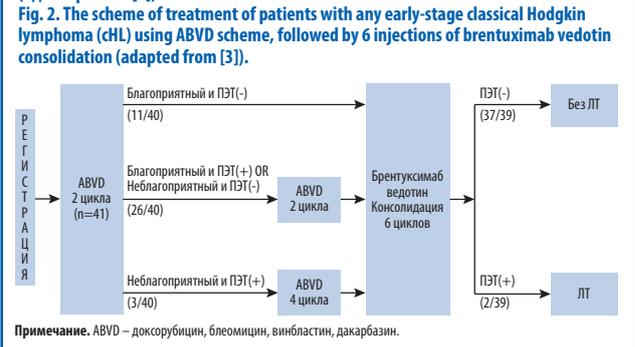
Кроме анализа выживаемости проведен анализ влияния брентуксимаба на фертильность у мужчин и женщин. После лечения беременность возникла в 150 случаях (у женщин, участвовавших в протоколе, или у партнерш мужчин – участников протокола). Беременность сохраняется или дети родились живыми в 82 (92%) из 89 случаев у получавших А+АВД и в 52 (85%) из 61 случая у получавших АВВД. Нет ни одного случая мертворожденных детей ни в одной из групп. Таким образом, показано, что брентуксимаб ведотин не влияет негативно на фертильность, течение беременности и здоровье детей, родившихся после лечения.

Первые сообщения об успешном применении брентуксимаба ведотина в 1-й линии терапии в монорежиме или в сочетании с химиопрепаратами и иммунотерапией у пациентов с кЛХ старшей возрастной группы сделаны более 5 лет тому назад. В декабре 2020 г. на 62-й конференции ASH С. Yasnachak привел результаты анализа выживаемости больных старше 60 лет, получавших BV в монорежиме или в сочетании с дакарбазином, или бендамустином, или ниволумабом [5]. На рис. 5 представлены все исследуемые режимы и схема их применения. Непосредственная эффективность всех режимов высокая: частота общих ответов составила 92–100%, частота полных ремиссий – 68–88%, но в группе, в которой лечение проводилось сочетанием BV с бендамустином, у 60% пациентов пришлось прервать лечение из-за нежелательных явлений, связанных с терапией (см. рис. 5). Авторы делают вывод, что пациенты старшей возрастной группы с кЛХ и множественными сопутствующими заболеваниями имеют очень высокие показатели непосредственного ответа и значимое улучшение ВБП при монотерапии BV или в сочетании с другими агентами, а также лучшую переносимость по сравнению со стандартной комби-

Рис. 1. Схема лечения по протоколу HD17 GHSG (адаптировано [1, 2]).
Fig. 1. The scheme of treatment in the GHSG HD17 protocol (adapted from [1, 2]).



Рис. 2. Схема лечения больных с любыми ранними стадиями кЛХ по схеме АВВД с последующей консолидацией 6 введениями брентуксимаба ведотина (адаптировано [3]).
Fig. 2. The scheme of treatment of patients with any early-stage classical Hodgkin lymphoma (cHL) using ABVD scheme, followed by 6 injections of brentuximab vedotin consolidation (adapted from [3]).



Пятилетняя ВБП у 598 ПЭТ-негативных пациентов, получавших лечение по протоколу HD17 GHSG (адаптировано [1, 2]) Five-year progression-free survival (PFS) in 598 PET-negative patients treated with HD17 GHSG protocol (adapted from [1, 2])	
ПЭТ-адаптированная ХТ (N=323)	Стандартная ХТ (N=275)
95,9%	97,7%

Рис. 3. ОБ и ВБП у больных с ранними стадиями КЛХ, получивших консолидацию брентуксимабом ведотином (адаптировано [3]).
Fig. 3. Overall survival (OS) and PFS in patients with early-stage cHL consolidated with brentuximab vedotin (adapted from [3]).

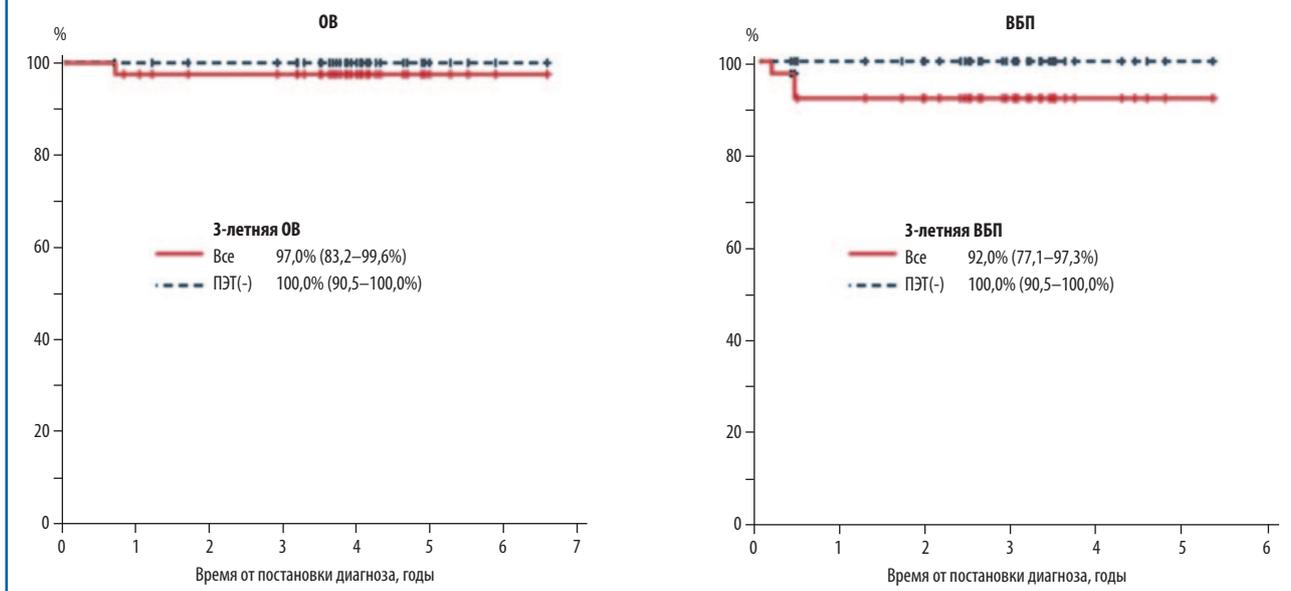


Рис. 4. Пятилетняя ВБП больных с распространенными стадиями КЛХ, получивших лечение по протоколу ECHOLON-1 в зависимости от результатов ПЭТ-2 (адаптировано [4]).
Fig. 4. The 5-year PFS in patients with advanced-stages cHL received treatment in the ECHOLON-1 study depending on the results of PET-2 (adapted from [4]).

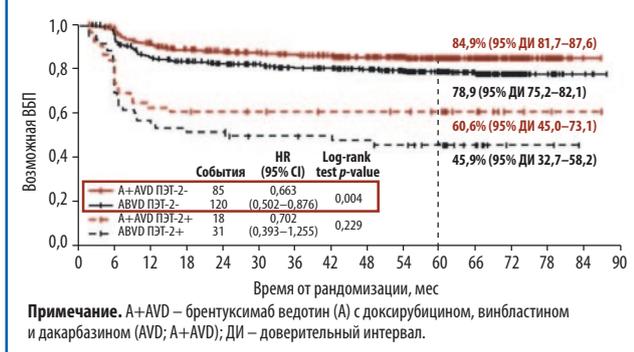
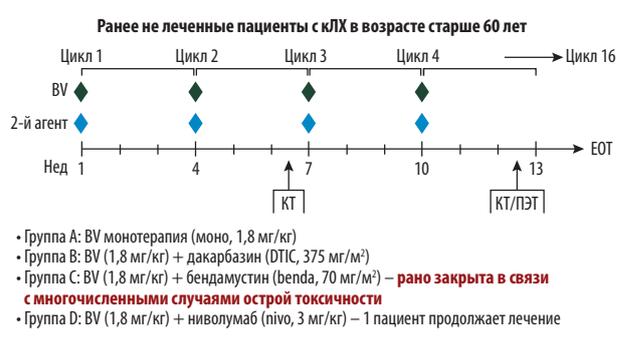


Рис. 5. Режимы применения брентуксимаба ведотина в монорежиме и в комбинации с химиопрепаратами и иммунотерапией у пациентов с КЛХ в старшей возрастной группе (адаптировано [5]).
Fig. 5. The regimen of brentuximab vedotin application as alone or in combination with chemotherapy and immunotherapy in patients with cHL of an elderly section (adapted from [5]).



нированной ХТ. Медиана ОБ при монотерапии BV превысила 6 лет, а BV + nivo или BV+DTIC (дакарбазин) оказались наиболее разумными вариантами комбинированного лечения для этой группы пациентов (рис. 6).

На сочетание BV с ниволумабом (BV + nivo) возлагались большие надежды после публикации A. Neggerai соавт., в которой эта схема использовалась у пациентов с p/r КЛХ в качестве терапии спасения перед ВДХТ с аутоТСКК: ВБП на 6 мес составила 89%, а на 21 мес – 82% [6, 7]. Однако, как следует из рис. 6, б, при использовании этого сочетания без консолидирующей терапии 2-летняя ВБП (2-ВБП) снижается ниже 70%, что недостаточно для терапии 1-й линии КЛХ у молодых больных. Возможно, последующие исследования предоставят более обнадеживающие результаты.

Исследование АНЛ 2011 французской группы LYSA по деэскалации 1-й линии терапии по данным ПЭТ у пациентов с распространенными стадиями КЛХ представило 5-летние отдаленные результаты [8]. В исследовании сравнивалась группа больных с распространенными стадиями КЛХ, получивших стандартное лечение 6 циклами ВЕАСОРРэск, с группой больных, у которых применялась ПЭТ-адаптированная стратегия: при негативных результатах ПЭТ после 2 циклов ВЕАСОРРэск консолидация проводилась 4 циклами АВВД, а пациенты с положительными результатами ПЭТ продолжали получать ВЕАСОРРэск до 6 циклов. При увеличении медианы наблюдения до 67 мес различия в 5-ВБП между группами не выявлено

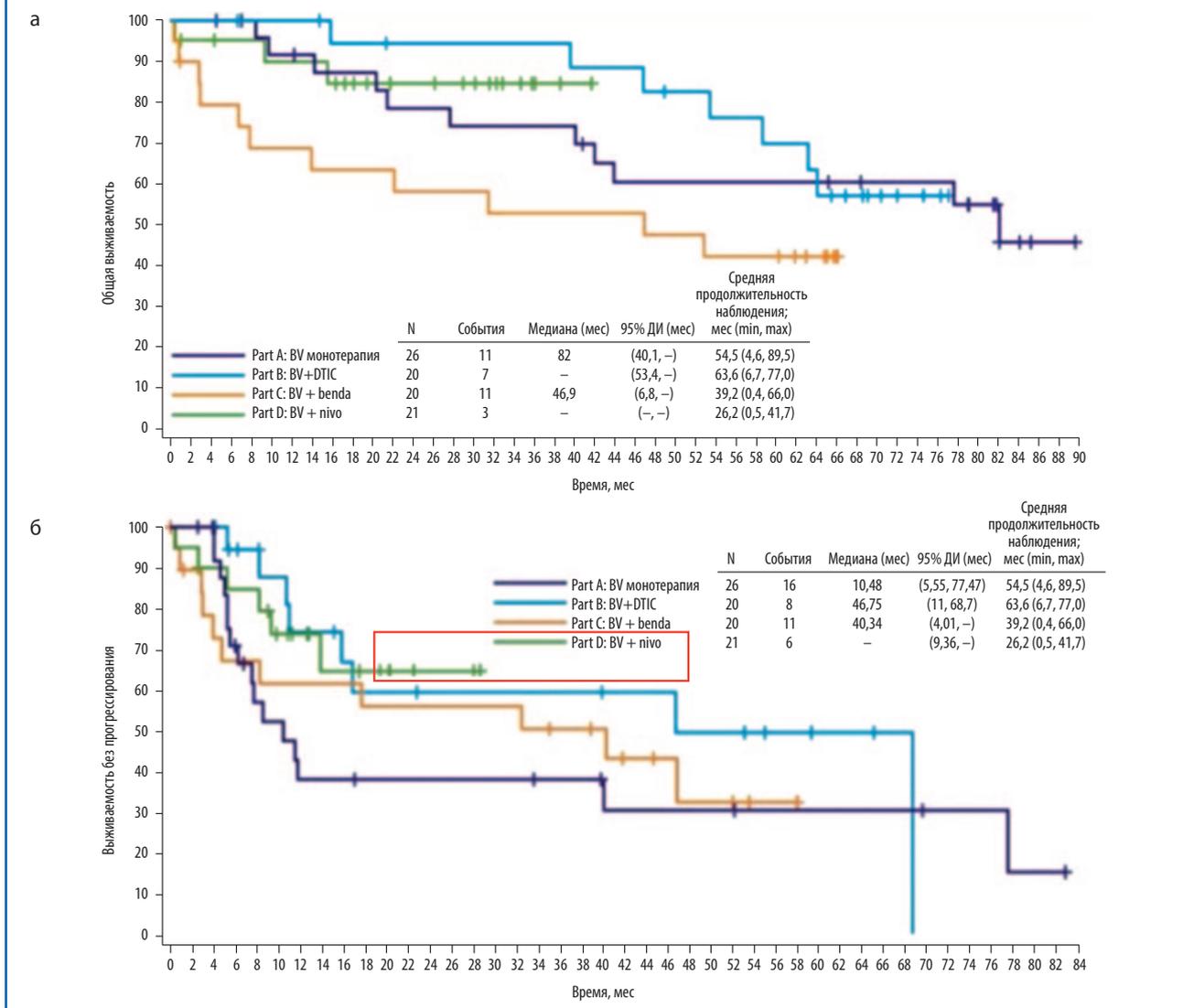
(87,5% против 86,7% соответственно). Полный метаболический ответ после 2 циклов ВЕАСОРРэск достигнут у 86% пациентов, и 5-ВБП у них составила 92,3% (рис. 7).

Пациенты, не достигшие ПЭТ-негативной ремиссии после 2 циклов ВЕАСОРРэск, получили все 6 циклов интенсивной терапии. У 8% пациентов полный метаболический ответ достигнут после 4-го цикла ХТ, и 5-ВБП у этих больных составила 75,5%, но у 6% больных полный метаболический ответ не достигнут и после 4 циклов ВЕАСОРРэск, и в этой группе 5-ВБП оказалась самой низкой – 46,5% (см. рис. 7).

Как и в большинстве современных исследований, проведен анализ фертильности у мужчин и у женщин. У женщин число беременностей после окончания лечения оказалось одинаковым: 37 в группе со стандартной терапией и 39 – в ПЭТ-адаптированной. Однако отцами после лечения стали лишь 7 пациентов в группе со стандартной терапией и 22 – в ПЭТ-адаптированной группе (p=0,004). У женщин риск преждевременной недостаточности яичников связан с возрастом и с общей дозой алкилирующих агентов и был меньше у пациенток, получивших ПЭТ-адаптированную терапию (p<0,001). Риск низкого резерва яичников связан с кумулятивной дозой этопозида >5 г (p=0,04), но не с группой исследования.

У мужчин средние исходные уровни фолликулостимулирующего гормона одинаковы в обеих группах, тяжелая олигоспермия до лечения выявлялась соответственно у 19 и 23% в стандартной и ПЭТ-адаптированной группах. ХТ резко снизи-

Рис. 6. ОБ (а) и ВБП (б) пациентов с кЛХ старшей возрастной группы, получивших в 1-й линии терапии BV в монорежиме или в сочетании с дакарбазином, бендамустином или ниволумабом (адаптировано [5]).
 Fig. 6. OS (a) and PFS (b) of patients with CLH of the older age group who received BV in the 1st line of therapy alone or in combination with dacarbazine, bendamustine or nivolumab (adapted [5]).



ла количество сперматозоидов в обеих группах, но восстановление происходило чаще и раньше в ПЭТ-адаптированной группе: тяжелая олигоспермия сохранялась в течение 4–5 лет у 93% против 50% при стандартной и ПЭТ-адаптированной терапии соответственно. Этот анализ показал, что как у мужчин, так и у женщин фертильность лучше сохраняется при ПЭТ-адаптированной терапии.

Еще одно интересное исследование II фазы NIVANL Trial по поиску оптимальной терапии 1-й линии для ранних стадий с неблагоприятным прогнозом кЛХ представила GHSG [9]. В этом исследовании в схеме ABVD блеомицин заменен на ниволумаб, т.е. иммунотерапия используется уже в 1-й линии лечения кЛХ. Предложено 2 алгоритма терапии: в 1-м блеомицин заменен на ниволумаб во всех циклах ХТ с 1-го введения (55 больных), а во 2-м (54 больных) лечение начинается с 4 введений ниволумаба в такой же дозе и ритме, как в 1-м алгоритме, затем к ниволумабу добавляется ХТ по схеме AVD, всего 2 цикла (4 введения), и заканчивается лечение 2 циклами AVD. ЛТ на области исходного поражения получают все больные (рис. 8).

После окончания всей программы лечения прогрессирование констатировано у 1 больного, у 101 пациента подтвержден полный метаболический ответ и у 7 – частичная ремиссия. При медиане наблюдения 24 мес все пациенты живы – ОБ 100%, ВБП составила 100% при 1-м алгоритме и 98% – при 2-м. Опыт использования иммунотерапии в онкологии,

когда наступление полного ответа отложено во времени, изменил наше представление о времени принятия решения о смене терапии. Эта тенденция реализовалась и в данном исследовании: в течение года наблюдения без какой-либо дополнительной терапии у всех 7 пациентов с частичной ремиссией констатирована полная ремиссия (рис. 9).

Вторая линия терапии ЛХ

Использование таргетной и иммунотерапии открыло новые возможности в лечении рецидивов и рефрактерных форм (р/р) кЛХ, а оценка эффективности «терапии спасения» по результатам ПЭТ перед высокодозным этапом позволила выделить группу больных, для которых высокодозная консолидация обеспечивает высокую эффективность. Добавление BV к стандартным ХТ-программам 2-й линии существенно увеличило частоту полного метаболического ответа перед высокодозной терапией и повысило 2-ВБП, что продемонстрировали на 60-й конференции ASH A. Hagenbeek и соавт. на примере схемы BV-DHAP [10].

В декабре 2020 г. на 62-й конференции ASH R. Lynch и соавт. представили окончательные результаты другого исследования I/II фазы по применению дозоинтенсивного брентуксимаба в сочетании с ХТ по схеме ICE [11]. Дизайн исследования представлен на рис. 10. Лечение по протоколу начали 43 больных р/р кЛХ, из них большинство – 64% – с первично-рефрактерным течением заболевания. После двух 21-дневных

Рис. 7. ВБП у больных с распространенными стадиями КЛХ, получивших ПЭТ-адаптированную терапию в исследовании AHL 2011 французской группы LYSA (адаптировано [8]).
Fig. 7. PFS in patients with advanced-stages cHL received PET-adapted therapy in the French LYSA AHL 2011 study (adapted from [8]).

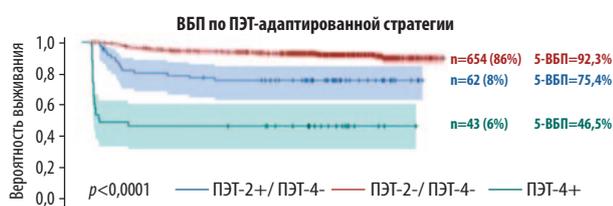


Рис. 8. Алгоритм терапии в исследовании NIVAHЛ. «RE» – ПЭТ-контроль (адаптировано [9]).
Fig. 8. Therapy algorithm in the NIVAHЛ study. "RE" – PET control (adapted from [9]).

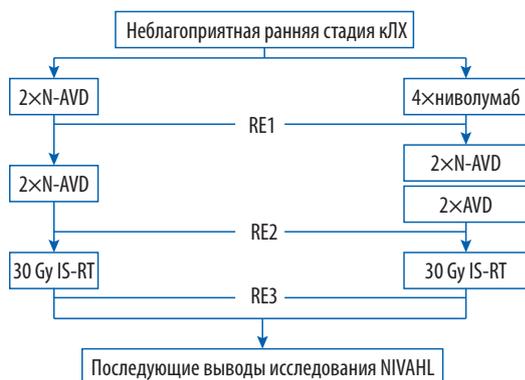
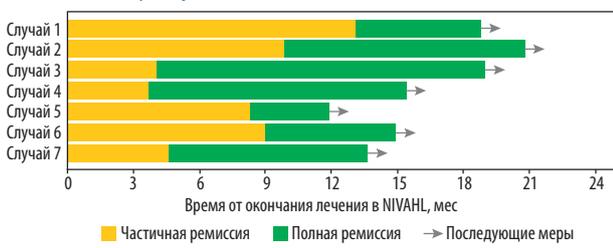


Рис. 9. Статус 7 пациентов с частичной ремиссией после окончания лечения в исследовании NIVAHЛ (адаптировано [9]).
Fig. 9. The status of 7 patients with partial remission after the end of treatment in the NIVAHЛ study (adapted from [9]).



циклов полный метаболический ответ достигнут у большинства (32 из 43) пациентов, только 8 пациентов с частичной ремиссией или со стабилизацией получили дополнительную ХТ.

Высокодозный этап выполнен у 37 (86%) пациентов, и частота общего ответа у всех больных составила 91% при 74% полных ремиссий, а в группе первично-резистентных пациентов – 86 и 68% соответственно. Рецидив развился только у 4 больных, выполнивших ВДХТ с аутоТСКК. При медиане наблюдения 26,5 мес 2-ВБП во всей группе составила 82%, а 2-летняя ОВ – 98% (рис. 11).

У больных с рецидивами 2-ВБП превысила 90%, а у первично-рефрактерных достигла 75% (рис. 12).

Авторы подчеркивают, что при сопоставимой с ранее используемыми программами «терапии спасения» эффективностью и переносимостью режим дозоинтенсивный BV+ICE выполняется в более короткие сроки, что делает его более перспективным.

Однако для введения в широкую клиническую практику программ терапии спасения, включающих брентуксимаб в сочетании со стандартными режимами полихимиотерапии, необходимо проведение клинических исследований III фазы. В настоящее время только комбинация брентуксимаба в сочетании с ниволумабом введена в клинические рекомендации NCCN version 2.2021 (January 19, 2021)

Рис. 10. Дизайн исследования дозоинтенсивный BV+ICE (адаптировано [11]).
Fig. 10. The design of the study concerning dose-intensive BV+ICE regimen (adapted from [11]).

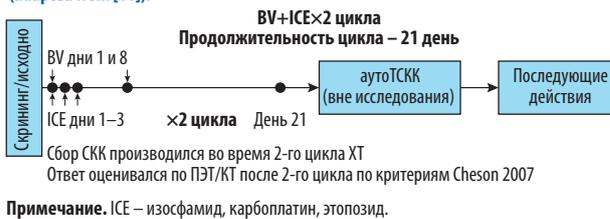


Рис. 11. Двухлетняя ВБП (а) и 2-летняя ОВ (б) у пациентов с р/р КЛХ, получивших «терапию спасения» по схеме дозоинтенсивный BV+ICE с последующей ВДХТ и аутоТСКК (адаптировано [11]).
Fig. 11. The 2-year PFS (a) and 2-year OS (b) in patients with relapsed/refractory (R/R) cHL received "rescue therapy" using dose-intensive BV+ICE regimen followed by high-dose chemotherapy (HDCT) and autologous stem cell transplantation (auto-SCT) (adapted from [11]).

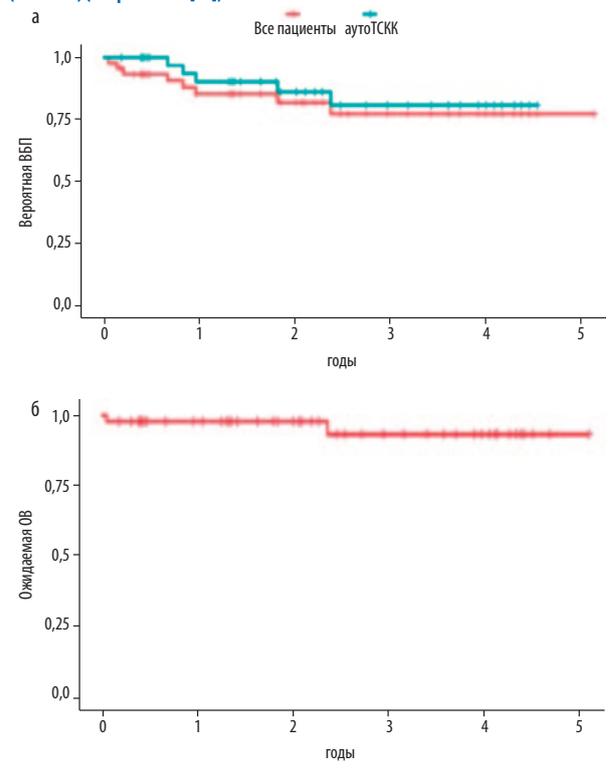
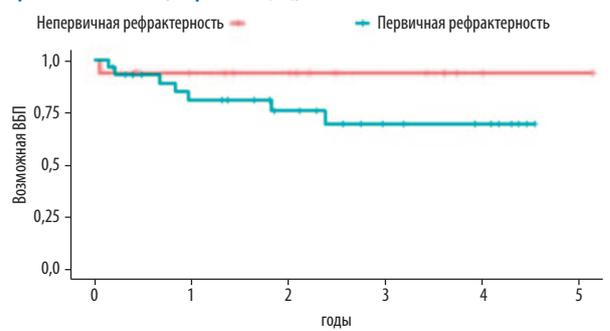
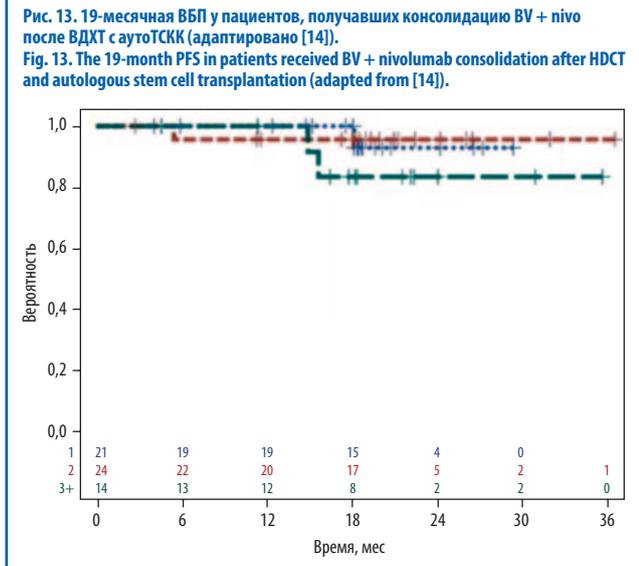


Рис. 12. Двухлетняя ВБП у пациентов с рефрактерной (голубая линия) и рецидивирующей (красная линия) КЛХ, получивших «терапию спасения» по схеме дозоинтенсивный BV+ICE с последующей ВДХТ и аутоТСКК (адаптировано [11]).
Fig. 12. The 2-year PFS in patients with refractory (blue line) and relapsed (red line) cHL, received "rescue therapy" using dose-intensive BV+ICE regimen followed by HDCT and auto-SCT (adapted from [11]).



в качестве «терапии спасения» перед ВДХТ с аутоТСКК на основании публикации А. Неггега и соавт. [6].

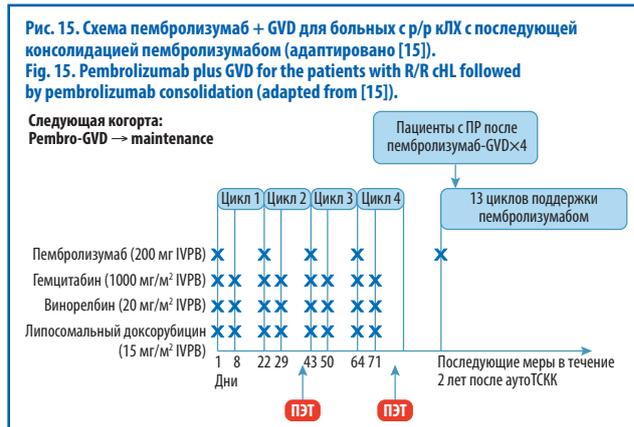
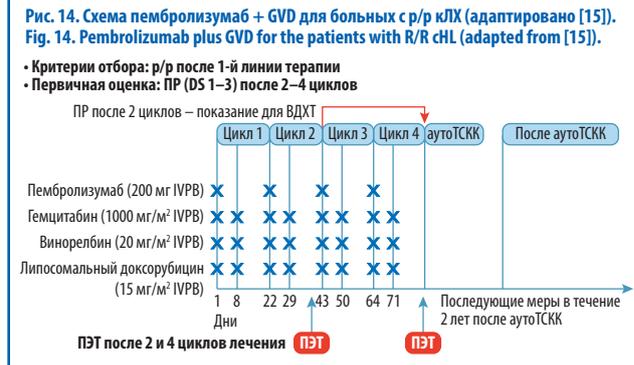
В последние годы новые программы «терапии спасения» с последующей ВДХТ с аутоТСКК при КЛХ демонстрируют



все более высокую эффективность. Однако по-прежнему остается группа больных, для которых этот метод лечения оказывается недостаточным. Использование BV в качестве консолидации после ВДХТ с аутоТСКК у больных кЛХ (рандомизированный протокол AETHERA) показало возможность увеличения ВБП, особенно у больных с 2 и более неблагоприятными прогностическими факторами по сравнению с больными, получавшими плацебо [12]. Аналогичные результаты показаны в небольшом исследовании, в котором в качестве консолидирующей терапии использовался пембролизумаб [13]. В декабре на 62-й конференции ASH A. Neerga представил результаты небольшого пилотного исследования, в котором в качестве консолидации после ВДХТ с аутоТСКК использовано сочетание BV (1,8 мг/кг) с ниволумабом (3 мг/кг) каждый 21 день, всего 8 циклов [14]. Из 59 больных кЛХ после ВДХТ с аутоТСКК полная ремиссия не констатирована только у 6 пациентов, но у 5 из них достигнута впоследствии после консолидации BV + nivo. При медиане наблюдения 18 мес 19-месячная ОВ во всей группе составила 98%, 19-месячная ВБП – 92%. Рецидив констатирован только у 3 пациентов, и 1 пациент умер от пневмонии, не связанной с лечением. При анализе 19-месячная ВБП этот показатель для пациентов с 1 фактором риска составил 93%, с 2 факторами риска – 96% и с 3 факторами – 86% (рис. 13). Эти результаты на представленных сроках наблюдения оказались выше, чем при консолидации BV в монорежиме или пембролизумабом в монорежиме на тех же сроках. Полностью 8 циклов консолидации получили только 49% пациентов, полностью 8 введений одного из препаратов получили 76%, и 24% больных прервали лечение ранее 8 циклов. Только 6 (10%) из 59 пациентов прервали лечение в связи с нежелательными явлениями.

Наверное, самое интересное и неожиданное сообщение сделано А. Moskowitz, которая представила исследование II фазы для 2-й линии терапии у больных с р/р кЛХ [15]. В качестве терапии 2-й линии в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center разработана схема пембролизумаб + GVD (гемцитабин, винорелбин, липосомальный доксорубин); рис. 14. Программа включала 4 цикла пембролизумаб + GVD. Эффект терапии оценивался по результатам ПЭТ после каждых 2 циклов. Если после 2-го цикла констатировался полный метаболический ответ, сразу проводилась ВДХТ с аутоТСКК, а при недостаточном ответе проводилось еще 2 цикла пембролизумаб + GVD. Достаточный для оценки эффекта объем терапии получили 37 пациентов с р/р кЛХ. После 2 циклов пембролизумаба + GVD полная ремиссия (ПР) достигнута у 34 (92%) и частичная ремиссия – у 3 (8%). ВДХТ с аутоТСКК после 2 циклов пембролизумаб + GVD проведена у 29 больных.

Дополнительно 2 цикла пембролизумаб + GVD получили 6 пациентов. ВДХТ с аутоТСКК выполнена у 35 больных. Всего ПР достигнута у 35 (95%) из 37 больных. При медиане



наблюдения 11,2 мес (от 0,95 до 24 мес) не констатировано ни одного прогрессирования. Нежелательные явления 3-й степени, связанные с лечением на этапе проведения терапии по схеме пембролизумаб + GVD, выявлены у 10 больных (повышение уровня трансаминаз – у 4, нейтропения – у 3, мукозиты полости рта – у 2, сыпь – у 1).

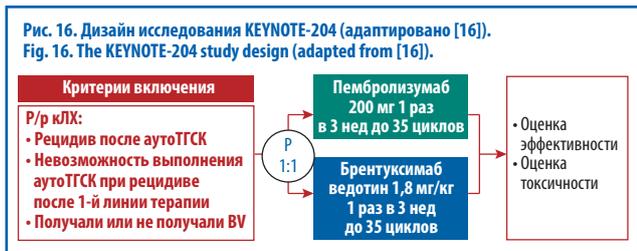
Авторы делают вывод, что терапия 2-й линии пембролизумаб + GVD представляет собой высокоэффективный и хорошо переносимый режим для пациентов с р/р кЛХ, который эффективен в качестве предтрансплантационной терапии перед ВДХТ с аутоТСКК.

Далее авторы делают неожиданное предложение: для пациентов, которые достигли полного ответа после 4 циклов пембролизумаб + GVD, вместо ВДХТ с аутоТСКК проводить 13 циклов консолидации пембролизумабом (рис. 15).

Может быть, действительно удастся выделить группу больных с р/р кЛХ, которых будет возможно вылечить менее токсичной терапией и отказаться от ВДХТ?

Несмотря на то, что в последнее десятилетие эффективность терапии 2-й линии для больных кЛХ удалось значительно улучшить, тем не менее остается достаточно большая группа больных с рецидивами после ВДХТ и группа пациентов – не кандидатов на ВДХТ с аутоТСКК. Существующие возможности для лечения этой категории пациентов весьма ограничены и недостаточно эффективны. В мае 2020 г. на Ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии 2020 (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting – ASCO) и в декабре 2020 г. на 62-й конференции ASH представлены результаты протокола KEYNOTE-204 по сравнению эффективности пембролизумаба (151 пациент) в монорежиме и брентуксимаба ведотина (153 пациента) в монорежиме у больных с р/р кЛХ [16–18]. В исследование включены больные с рецидивом после ВДХТ с аутоТСКК и больные с р/р кЛХ после 1-й линии терапии – не кандидаты на ВДХТ. В исследование включались пациенты, как получавшие ранее брентуксимаб ведотин, так и не получавшие его. Рандомизация проводилась по принципу 1:1. Дизайн исследования представлен на рис. 16.

При медиане наблюдения 24,7 мес различие выявлено только по общему объективному ответу, который составил 65,6%

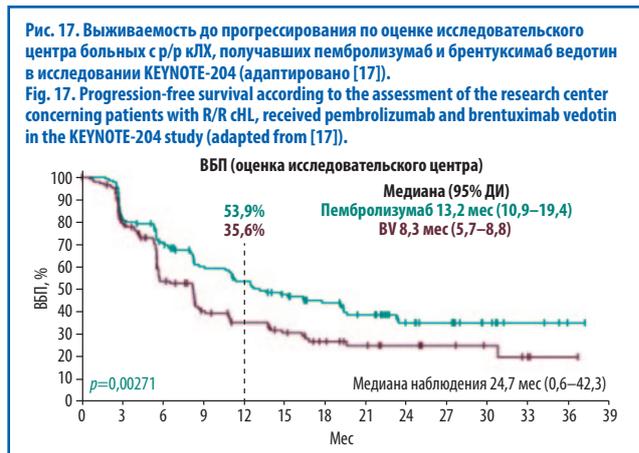


для пембролизумаба и 54,2% для брентуксимаба ведотина ($p=0,0225$) и продолжительности ответа – 20,7 и 13,8 мес соответственно. Однако частота полных ремиссий не различалась: 24,5 и 24,2% для пембролизумаба и брентуксимаба соответственно.

При медиане наблюдения 24,7 мес медиана до прогрессирования составила 13,2 мес для пембролизумаба и 8,3 мес для BV, $p=0,00271$ (рис. 17). При сравнительном подгрупповом анализе выявлено преимущество пембролизумаба как у больных с рецидивом после ВДХТ с аутоТГСК, так и у больных – не кандидатов на ВДХТ, у пациентов как с рефрактерным течением кЛХ, так и при ранних рецидивах до 12 мес и при рецидивах после 12 мес, а также как у больных, получавших BV, так и у больных, не получавших BV.

Дополнительный сравнительный анализ качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30 scale в исследовании KEYNOTE-204 при проведении терапии пембролизумабом и BV представил P. Zinzani на 62-м конгрессе ASH [18]. Этот анализ показал, что на терапии пембролизумабом раньше и более стабильно уменьшается выраженность таких симптомов, снижающих качество жизни, как симптомы интоксикации (лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела), а также усталость и боли, связанные с течением заболевания.

На основании исследования KEYNOTE-204 15 октября 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило расширенные показания для пембролизумаба у взрослых пациентов с р/р кЛХ [19]:



- для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной кЛХ;
- для лечения детей с рефрактерной кЛХ или кЛХ, которая рецидивировала после 2 или более линий терапии.

Таким образом, уже сегодня мы имеем целый спектр новых перспективных направлений в лечении кЛХ. Идет активный поиск места и последовательности для применения новых классов препаратов (таргетных и иммунотерапии) у пациентов с кЛХ. Продолжается поиск сочетаний таргетной и иммунотерапии и их возможных сочетаний с классической ХТ и ЛТ на всех этапах лечения. Новые подходы позволят решить задачи не только повышения эффективности терапии, но и сохранения высокого качества жизни как на этапе проведения лечения, так и в последующей жизни пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Borchmann P. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. *EHA 25th*; p1; abstr. S101.
2. Fuchs M, Plitischow A, Kobe C, et al. Prognostic Impact of PET after 2 Cycles of Escalated Beacopp Plus 2 Cycles of ABVD on Progression Free Survival in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma within the Phase 3 GHSG HD17 Trial. *ASH 62th 2020*; poster 2065.
3. Park SI, Shea TC, Olajide O, et al. ABVD followed by BV consolidation in risk-stratified patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. *Blood Advances* 2020; 4 (11): 2548–55. DOI: 10.1182/bloodadvances.202001871
4. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Patients with Previously Untreated, Stage III/IV Classical Hodgkin Lymphoma: 5-Year Update of the ECHELON-1 Study. *ASH 62th 2020*; poster 2973.
5. Yassenchak CA, Bordonari R, Patel-Dannelly D, et al. Frontline Brentuximab Vedotin As Monotherapy or in Combination for Older Hodgkin Lymphoma Patients. *ASH 62th 2020*; poster 471.
6. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 131: 1183–94.
7. Herrera A, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Brentuximab Vedotin in Combination with Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Follow-up Results from the Phase 1/2 Study Presented at the 11th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL); October 27–29 2018; Cologne, Germany; abstr. 0005.
8. Casasnovas O, Racape J, Dechene J, et al. PET-Guided Strategy Improves the Safety of Beacopp-Based Treatment in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-up of the Lysa AHL 2011 Phase 3 Study. *ASH 62th 2020*; poster 475.
9. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Extended Follow-up from the GHSG Phase II Nivahl Trial. *ASH 62th 2020*; poster 1153.
10. Hagenbeek A, Zijlstra JM, Platel WJ, et al. Combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC transplant BraVE study. *Blood* 2018; 132 (Suppl. 1): abstr. 2923. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112235
11. Lynch RC, Cassaday RD, Smith SD, et al. Dose-Dense Brentuximab Vedotin Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) Is Highly Active for Second Line Treatment in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Phase I/II Study. *ASH 62th 2020*; poster 2964.
12. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9
13. Armand P, Chen Y-B, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood* 2019; 134 (1): 22–9. DOI: 10.1182/blood.2019000215
14. Herrera AF, Chen L, Nieto Y, et al. Consolidation with Nivolumab and Brentuximab Vedotin after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with High-Risk Hodgkin Lymphoma. *ASH 62th 2020*; poster 472.
15. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II Study of Pembrolizumab Plus GVD As Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *ASH 62th 2020*; poster 470.
16. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). *ASCO 2020*; abstr. 8005. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15): 8005. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8005
17. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Effect of Pembrolizumab (Pembro) Monotherapy Versus Brentuximab Vedotin (BV) on Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL): Exploratory Analysis of the Randomized, Phase 3 Keynote-204 Study By Prior Lines of Therapy. *ASH 62th 2020*; poster 1158.
18. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, et al. Effect of Pembrolizumab Monotherapy Versus Brentuximab Vedotin (BV) on Symptoms Associated with Health-Related Quality of Life (HRQL) in Relapsed/Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in the Randomized, Phase 3, Keynote-204 Study. *ASH 62th 2020*; abstr. 374.
19. FDA Approves Expanded Indication for Merck's Keytruda (pembrolizumab) in Adult Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (cHL). Accessed: 15.01.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



Роль позитронно-эмиссионной томографии при различных вариантах злокачественных лимфом: итоги 2020 года

В.О. Саржевский^{✉1}, О.В. Мухортова²

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены результаты исследований, опубликованных в 2020 г. и касающихся роли позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике различных вариантов злокачественных лимфом. Авторы постарались выделить современные тенденции развития метода ПЭТ при лимфоме Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфоме, фолликулярной лимфоме и множественной миеломе. Отдельно освещена тема использования ПЭТ при иммунотерапии. Также сделан акцент на интерпретации количественных биомаркеров, оцениваемых при ПЭТ. Концепция ПЭТ-адаптированного подхода при лимфоме Ходжкина, прогностическая значимость ПЭТ перед высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, прогностическая ценность промежуточной ПЭТ при фолликулярной лимфоме, использование метионина в качестве радиофармпрепарата для диагностики распространения опухоли и оценки минимальной остаточной болезни при множественной миеломе, варианты атипичного ответа опухоли на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, ПЭТ в диагностике иммуноопосредованных нежелательных явлений – темы, актуальные для онкологов, гематологов, радиологов и обсуждаемые в данной статье. В контексте обсуждаемых тем авторы приводят результаты исследований российских пациентов, проходивших ПЭТ-диагностику в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Ключевые слова: злокачественные лимфомы, позитронно-эмиссионная томография

Для цитирования: Саржевский В.О., Мухортова О.В. Роль позитронно-эмиссионной томографии при различных вариантах злокачественных лимфом: итоги 2020 года. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 192–199.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200745

REVIEW

The role of positron emission tomography in different types of malignant lymphomas: the results of 2020

Vladislav O. Sarzhevskiy^{✉1}, Olga V. Mukhortova²

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

²Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Abstract

The review presents the results of studies published in 2020 concerning the role of positron emission tomography (PET) in the diagnosis of different types of malignant lymphomas. The authors tried to highlight the current trends in the development of the PET method in case of Hodgkin lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and multiple myeloma. The topic concerning the use of PET in immunotherapy is highlighted separately. There was also an emphasis on the interpretation of quantitative imaging biomarkers used in PET. The concept of PET-adapted approach in Hodgkin lymphoma, the predictive significance of PET before high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma, predictive value of intermediate PET in case of follicular lymphoma, the application of methionine as PET tracer to diagnose tumor burden and to measure minimal residual disease in case of multiple myeloma, the variants of atypical tumor response to the immune checkpoint inhibitors therapy, PET in diagnosing immune-mediated adverse events are currently relevant for oncologists, hematologists, radiologists and discussed in this article. In the context of the topics the authors showed the results of PET imaging of Russian patients who had PET examination in the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery.

Keywords: malignant lymphomas, positron emission tomography

For citation: Sarzhevskiy VO, Mukhortova OV. The role of positron emission tomography in different types of malignant lymphomas: the results of 2020. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 192–199. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200745

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМИЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vladisar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Мухортова Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, вед. науч. сотр. отд-ния позитронно-эмиссионной томографии отд. ядерной диагностики ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-7716-5896

[✉]Vladislav O. Sarzhevskiy – D. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: vladisar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Olga V. Mukhortova – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-7716-5896

Современную онкогематологию уже невозможно представить без позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Исследования, результаты которых были опубликованы в 2020 г., продемонстрировали увеличивающуюся значимость ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), для диагностики при различных вариантах злокачественных лимфом. По итогам 2020 г. ПЭТ-КТ продолжала оставаться ключевым исследованием для оценки первичной распространенности опухоли при злокачественных лимфомах. Еще большее значение приобретали исследования в процессе проведения терапии с целью планирования последующих этапов лечения – промежуточная ПЭТ-КТ – не только при лимфоме Ходжкина (ЛХ), но и при других злокачественных лимфомах. Целесообразность использования ПЭТ-КТ для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) стала еще более очевидной. Исследовалась роль новых радиофармпрепаратов (РФП). Также назрела необходимость стандартизации подходов к оценке «новых» количественных биомаркеров, оцениваемых при ПЭТ-КТ, таких как общий метаболический объем опухоли (MTV – metabolic tumor volume) и общий объем гликолиза опухоли (TLG – total lesion glycolysis). Эти относительно новые биомаркеры используются наряду с уже общепринятым SUVmax. Обобщенная информация о количественных биомаркерах, оцениваемых при ПЭТ-КТ, представлена в таблице.

Наиболее яркие исследования, опубликованные в 2020 г. и касающиеся ПЭТ-КТ, освещали научно-практические подходы при ЛХ, диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ), фолликулярной лимфоме (ФЛ) и множественной миеломе (ММ). Отдельного внимания заслуживала тема использования ПЭТ-КТ при иммунотерапии.

Лимфома Ходжкина

В 2020 г. представлены обновленные данные двух очень важных исследований, в которых оценивалась концепция ПЭТ-адаптированного подхода при ЛХ. Первое исследование – протокол HD17 Германской группы по изучению ЛХ (GHSG – German Hodgkin Study Group), в который включались первичные пациенты с ранними стадиями классической ЛХ (кЛХ) и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. Основной идеей протокола была оценка предположения о том, что ПЭТ-адаптированная стратегия позволит снизить терапевтическую нагрузку, в частности отказаться от консолидирующей лучевой терапии, без потери эффективности лечения (в контексте показателей выживаемости). Дизайн исследования предполагал рандомизацию на 2 группы. В группе стандартного подхода пациенты получали 2 цикла ВЕАСОРР эскалированный (эскВЕАСОРР) и 2 цикла АВВД с последующей лучевой терапией (30 Гр на области первичного поражения). В группе ПЭТ-адаптированного подхода лучевую терапию получали только те пациенты, у которых после окончания химиотерапии (ХТ) определяли ПЭТ-позитивную остаточную опухолевую массу по результатам ПЭТ-КТ (ПЭТ+); рис. 1.

Обновленные данные подтвердили преимущество ПЭТ-адаптированного подхода. При медиане наблюдения 46 мес достоверных отличий по показателям 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) между группами получено не было (97,3% в группе стандартного подхода и 95,1% в группе ПЭТ-адаптированного подхода); рис. 2.

Но в группе с ПЭТ-адаптированным подходом лучевая терапия была проведена лишь 9% больным. Этот факт красноречиво подтвердил тезис о том, что благодаря ПЭТ-адаптированному подходу большинству пациентов с ранней стадией кЛХ и неблагоприятным прогнозом удается избежать консолидирующей лучевой терапии без потери в эффективности лечения. Еще одно важное наблюдение, которое было отмечено в протоколе HD-17 и касалось ПЭТ-КТ, относилось к группе больных, у которых выявляли степень накопления 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ), соответствующую 4 по шкале Deauville – DS (рис. 3). Группа пациентов с DS≥4 является группой «риска» (5-летняя ВБП 81,6%), хотя и относительно малочисленной (16% в HD17).

По результатам исследования авторы делают вывод, что ПЭТ-адаптированная стратегия «2+2» (2 эскВЕАСОРР+ 2 АВВД) становится «золотым стандартом» в лечении ранней стадии кЛХ с неблагоприятным прогнозом.

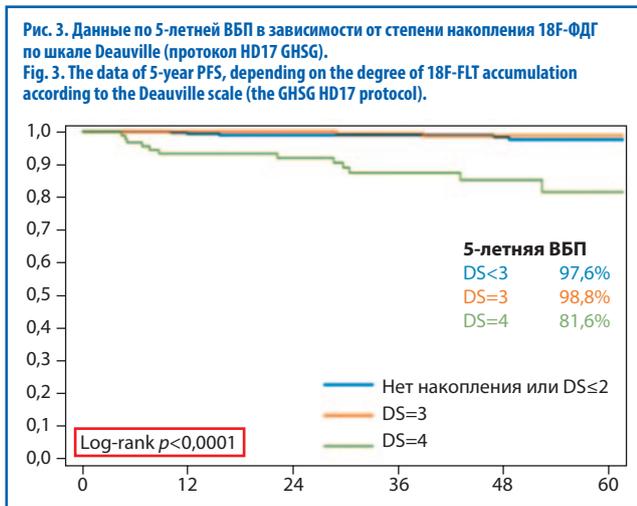
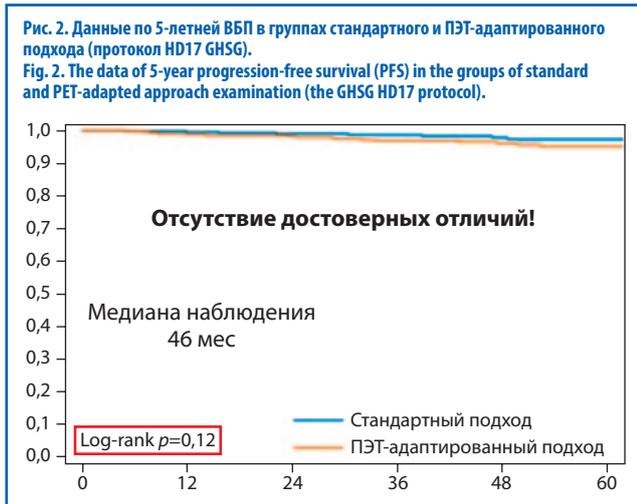
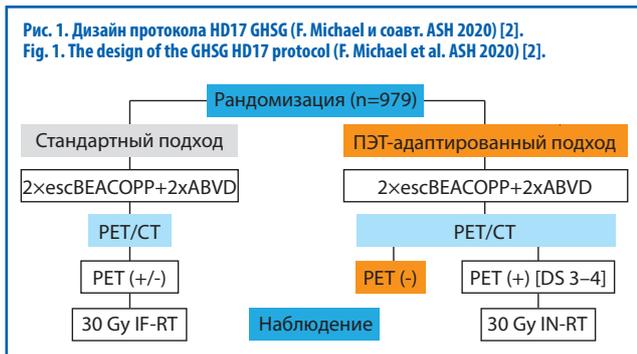
Второе исследование, подтвердившее целесообразность ПЭТ-адаптированного подхода при ЛХ, – исследование ANL 2011, выполненное французской группой LYSA [3]. В исследование включали пациентов со IIВ стадией и массивным поражением средостения или экстранодальным поражением, а также больных с III–IV стадией. Так же, как и в протоколе HD17, пациентов рандомизировали в группу стандартного подхода или группу ПЭТ-адаптированного подхода. Стандартно пациенты получали 6 циклов эскВЕАСОРР. В экспериментальной группе, если после 2 циклов эскВЕАСОРР опухоль была ПЭТ-негативной, выполнялась деэскалация ХТ до АВВД (4 цикла). ПЭТ-КТ выполняли также после 4-го курса ХТ. В случае ПЭТ+ пациенты выбывали из исследования и получали ХТ 2-й линии (рис. 4).

Длительный период наблюдения (медиана 67,2 мес) подтвердил обоснованность ПЭТ-адаптированного подхода для деэскалации терапии (2 эскВЕАСОРР – >4 АВВД) без потери в эффективности лечения в сравнении с 6 циклами эскВЕАСОРР. Пятилетняя ВБП в группе стандартного подхода составила 87,5%, а в группе ПЭТ-адаптированного подхода – 86,7% (рис. 5).

Был сделан также вывод о том, что результаты ПЭТ-КТ после 4 циклов ХТ (ПЭТ4) дают дополнительную важную информацию по прогнозу больных: в группе с ПЭТ4+ определяется значимо худший прогноз. 5-летняя ВБП в группе ПЭТ4+ составила всего лишь 46,5% в сравнении с группой ПЭТ2-/ПЭТ4- (92,3%) и группой ПЭТ2+/ПЭТ4- (75,4%); рис. 6.

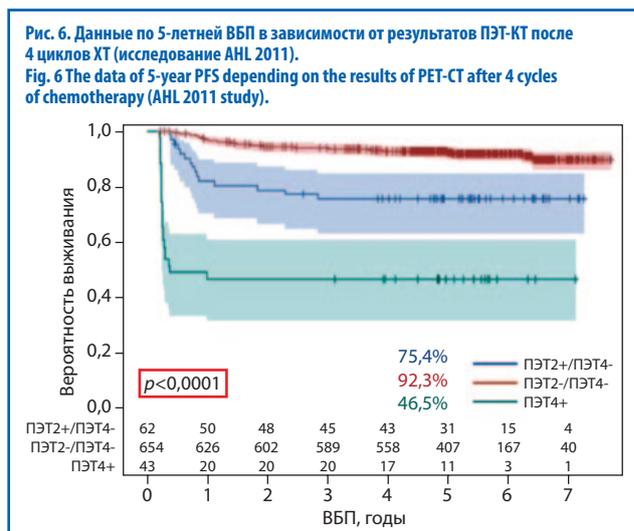
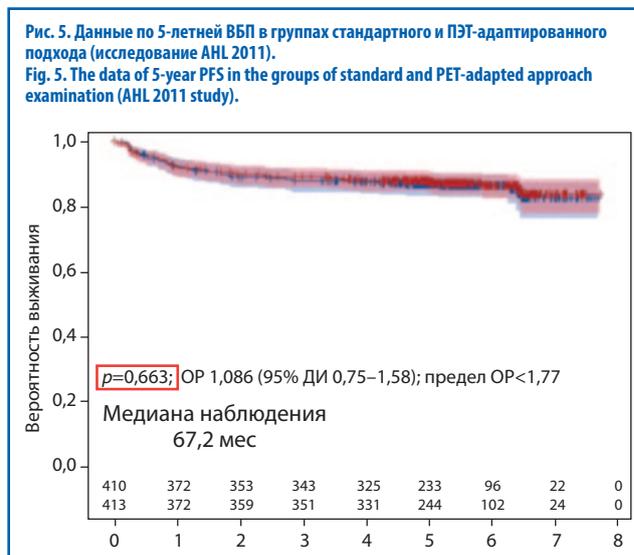
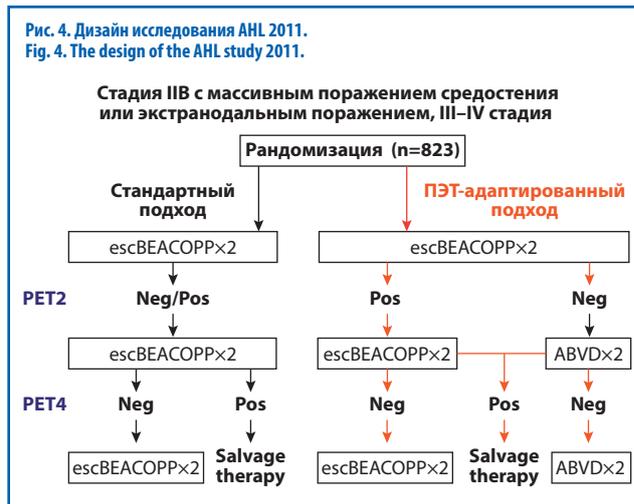
Согласно результатам исследования ANL 2011, ПЭТ-адаптированный подход позволил значимо снизить риск бесплодия, как у мужчин, так и у женщин, и повысить шансы на спонтанную беременность после окончания лечения кЛХ.

Количественные биомаркеры, оцениваемые при ПЭТ-КТ The quantitative biomarkers used in positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT)	
Биомаркер в английской транскрипции, русскоязычный перевод	Характеристика биомаркера
SUV (standardized uptake value), стандартизированный уровень накопления	Определяет количественную характеристику метаболизма РФП в очагах опухоли. Зависит от вводимой активности РФП и массы тела пациента
SUVmax (maximum standardized uptake value), стандартизированный уровень накопления максимальный	Максимальное значение SUV (наиболее интенсивное накопление РФП) в очаге опухоли. Изменение значений SUV и SUVmax зависит не только от динамики процессов в опухолевом очаге, но и параметров настройки ПЭТ-сканера, т.е. вариабельно при выполнении исследований на различных сканерах
MTV (metabolic tumor volume), метаболический объем опухоли	Представляет собой объем опухоли с патологическим захватом РФП при определенном пороговом значении SUVmax. MTV всего тела, или общий (Т) MTV, определяется как сумма индивидуальных MTV всех очагов и, как было показано, является наиболее значимым прогностическим фактором при оценке эффективности как ХТ, так и иммунотерапии
TLG (total lesion glycolysis), общий объем гликолиза опухоли	Определяется как произведение MTV и среднего SUV, интегрируя связанную с опухолью метаболическую активность и объем опухоли. Характеризует активность гликолиза во всех опухолевых очагах. Метаболический ответ опухоли, оцениваемый с помощью TLG, также является одним из наиболее точных предикторов прогноза



Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Большинство исследований, представленных в 2020 г. и касающихся роли ПЭТ-КТ при ДВККЛ, было посвящено диагностическому этапу перед или после высокодозной ХТ (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). ВДХТ и ауто-ТГСК является методом, позволяющим добиться длительной ремиссии или излечения при рецидивах или рефрактерном течении ДВККЛ, но лишь у 40–50% больных [4]. Определение факторов неблагоприятного прогноза и выделение пациентов группы «риска» может улучшить результаты как непосредственно трансплантации, так и в целом лечения этой группы больных. R. Brown и соавт. [5] опубликовали результаты исследования 125 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ДВККЛ – кандидатов для выполнения ВДХТ и ауто-ТГСК. Оценку SUV_{max} и общего метаболического объема опухоли выполняли до начала терапии «спасения» и непосредственно перед ТГСК. При медиане наблюдения 5,6 года была выявлена до-



стоверная прогностическая значимость показателей SUV_{max} и общего метаболического объема опухоли, измеренных непосредственно перед ТГСК, в отличие от данных, полученных до начала терапии «спасения».

Еще в одном исследовании [6] авторы оценивали результаты лечения 79 больных с р/р ДВККЛ, которым в качестве терапии «спасения» были проведены циклы R-ICE, R-DHAP, R-Gem-Ox и R-ESHAP. ПЭТ-КТ выполняли перед терапией «спасения», оценивая общий MTV и TLG. В отличие от цити-

Рис. 7. Данные по выживаемости пациентов с р/р ДВКЛ в зависимости от результатов ПЭТ-КТ перед терапией «спасения» (оценка общего MTV).
Fig. 7. Survival data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) depending on the results of PET-CT before the application of "rescue" therapy (MTV measurement).

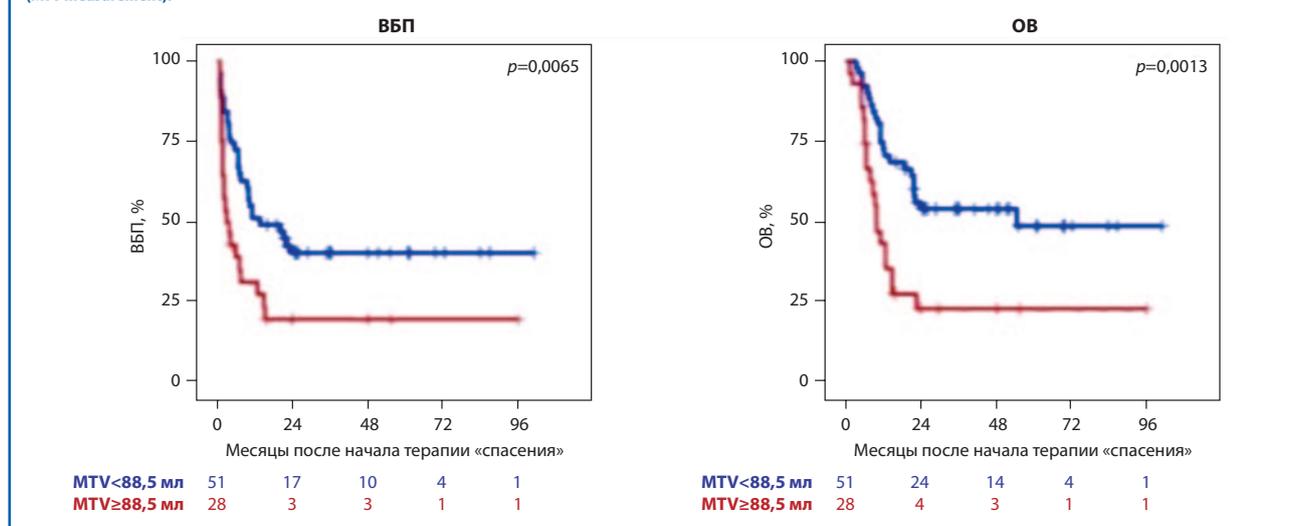


Рис. 8. Данные по ВБП пациентов с р/р ДВКЛ в зависимости от результатов ПЭТ-КТ на 4 и 21-й дни 1-го цикла платиносодержащей терапии «спасения».
Fig. 8. The data of PFS in patients with R/R DLBCL, depending on the results of PET-CT examination on the 4th and 21st days of the first cycle of platinum-containing therapy "rescue therapy".

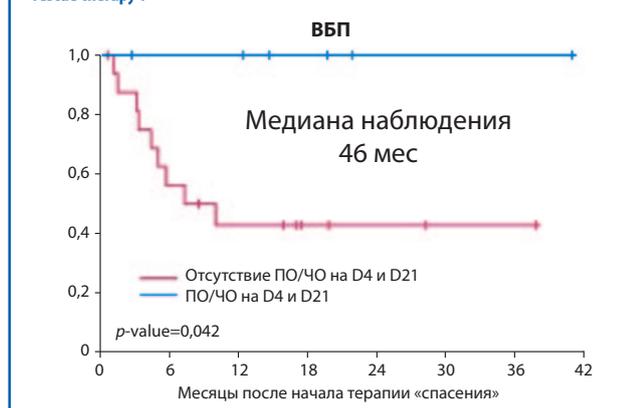
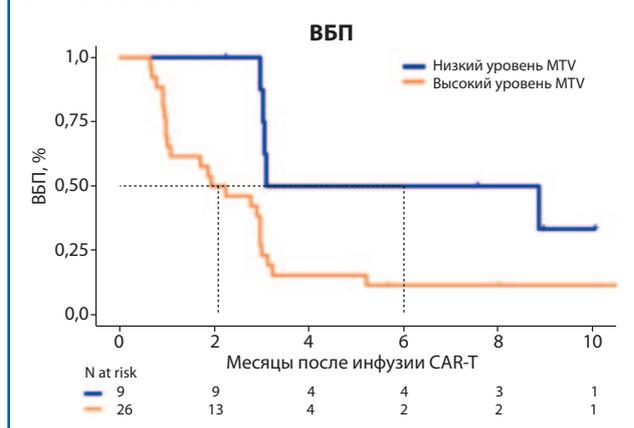


Рис. 9. Данные по ВБП пациентов с р/р ДВКЛ в зависимости от результатов ПЭТ-КТ перед инфузией CAR T.
Fig. 9. The data of PFS in patients with R/R DLBCL, depending on the results of PET-CT before the CAR T infusion.

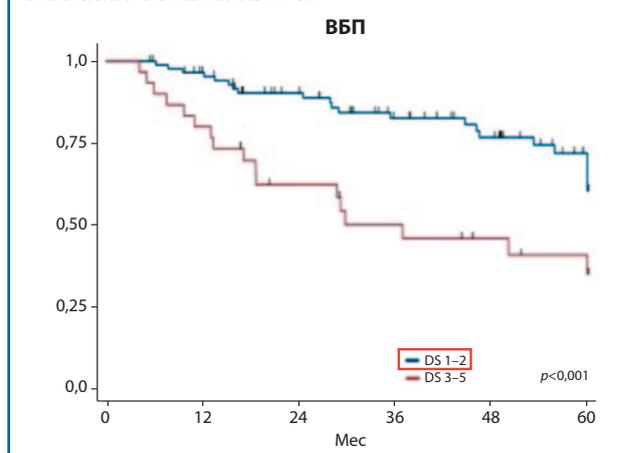


руемого выше исследования были получены значимые отличия по ВБП и общей выживаемости (ОБ) в зависимости от общего MTV и TLG перед терапией «спасения» (рис. 7). Пациенты с общим MTV более 88,5 мл имели значимо худший прогноз в сравнении с группой больных, у которых показатели были ниже указанной цифры.

Анализируя результаты двух процитированных исследований, можно сделать вывод о том, что ПЭТ-КТ может как иметь, так и не иметь прогностической значимости до начала терапии «спасения». Ну а если выполнять ПЭТ в ближайшее время после начала терапии «спасения», например при использовании платиносодержащих схем? Платиносодержащие комбинации дают возможность получить ремиссию перед ТГСК только у 50–70% больных [7]. «Ранняя» ПЭТ-КТ может позволить выделять пациентов с отсутствием ответа на терапию, не «перелечивать» больных и переходить на альтернативные схемы и подходы до накопления токсичности. Н.-Ж. Cherng и соавт. [8] показали справедливость такой гипотезы: 25 больным с р/р ДВКЛ ПЭТ-КТ выполняли на 4 и 21-й дни 1-го цикла платиносодержащей терапии «спасения» (R-DHAP, R-ICE или др.). ПЭТ-КТ выполняли также после 2–3 циклов («традиционный подход»). При медиане наблюдения 46 мес были получены значимые отличия между группой с полным (ПО) или частичным ответом (ЧО) на 4 и 21-й дни 1-го цикла платиносодержащей терапии «спасения» и группой больных, у которых ответ на терапию расценивался как стабилизация или прогрессирование (рис. 8).

Малое число пациентов, включенных в исследование, пока не позволяет сделать однозначный вывод о целесообразности

Рис. 10. Данные по ВБП пациентов с ФЛ в зависимости от результатов промежуточной ПЭТ-КТ.
Fig. 10. The data of PFS in patients with follicular lymphoma (FL) depending on the results of the intermediate PET-CT.



выполнения столь «ранней» ПЭТ-КТ в рутинной клинической практике.

Все более широкое использование технологии CAR T-терапии при р/р ДВКЛ предоставило возможность и для оценки роли ПЭТ-КТ в определении прогноза пациентов, получивших

Рис. 11: а – данные по ОВ пациентов с очагами высокого SUVmax при ФЛ – терапия R-CHOP и BR; б – данные по ВБП пациентов с очагами высокого SUVmax при ФЛ – поддерживающая терапия R или без поддерживающей терапии R.
 Fig. 11: a – the data of OS in patients with high SUVmax in case of FL – the application of R-CHOP and BR therapy; b – the data of PFS in patients with high SUVmax in case of FL – the application of supporting R therapy or without it.

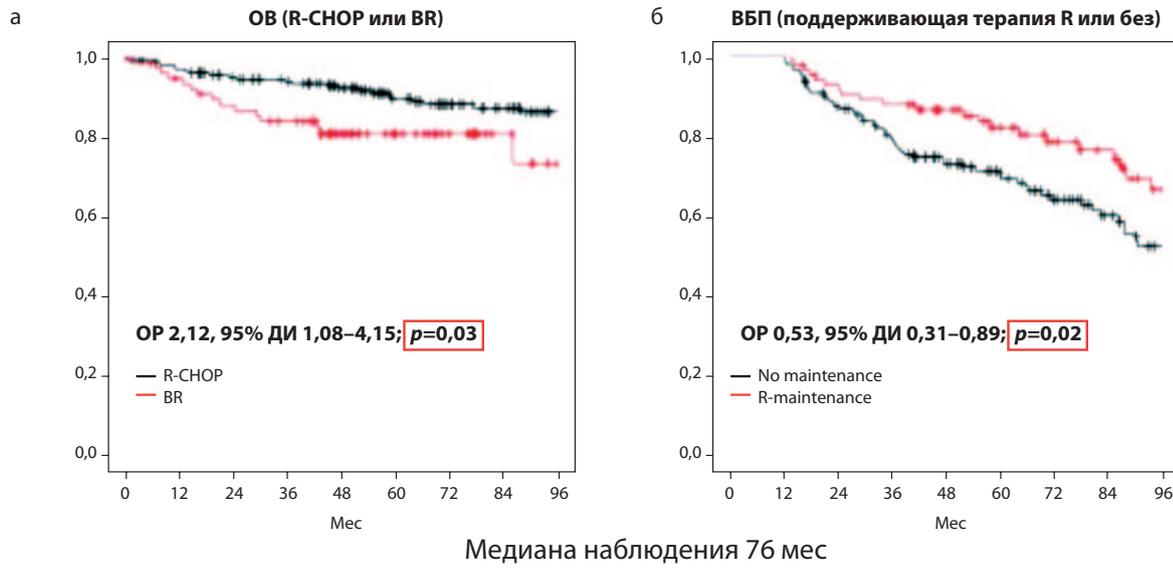


Рис. 12. Пациент с ММ, которому в 1 день выполнено 2 ПЭТ-КТ с различными препаратами – ^{11}C -Мет (слева) и ^{18}F -ФДГ (справа) [из архива ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»].
 Fig. 12. Patient with multiple myeloma (MM), who during the first day had 2 PET-CT examinations with various drugs – ^{11}C -MET (left) and ^{18}F -FLT (right) [from the archives of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery].

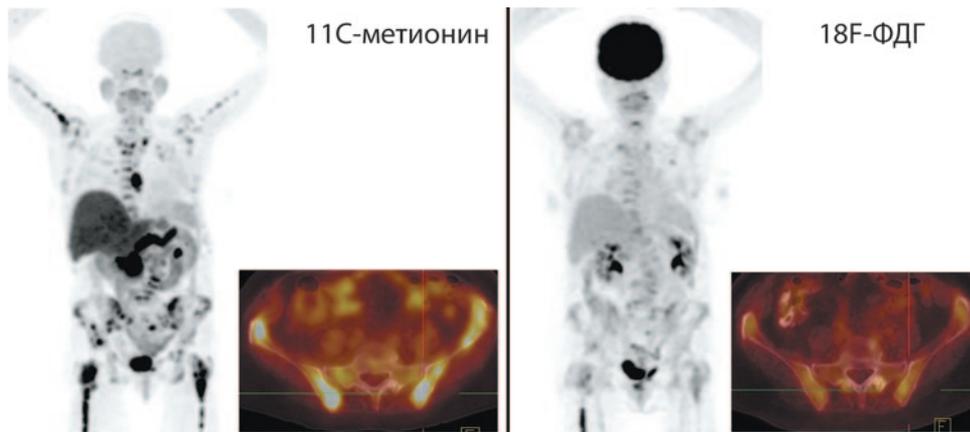


Рис. 13. Данные по выживаемости пациентов с ММ в зависимости от достижения полного метаболического ответа, оцененного по шкале Deauville.
 Fig. 13. Survival data in patients with MM, depending on the achievement of the complete metabolic response assessed according to the Deauville scale.

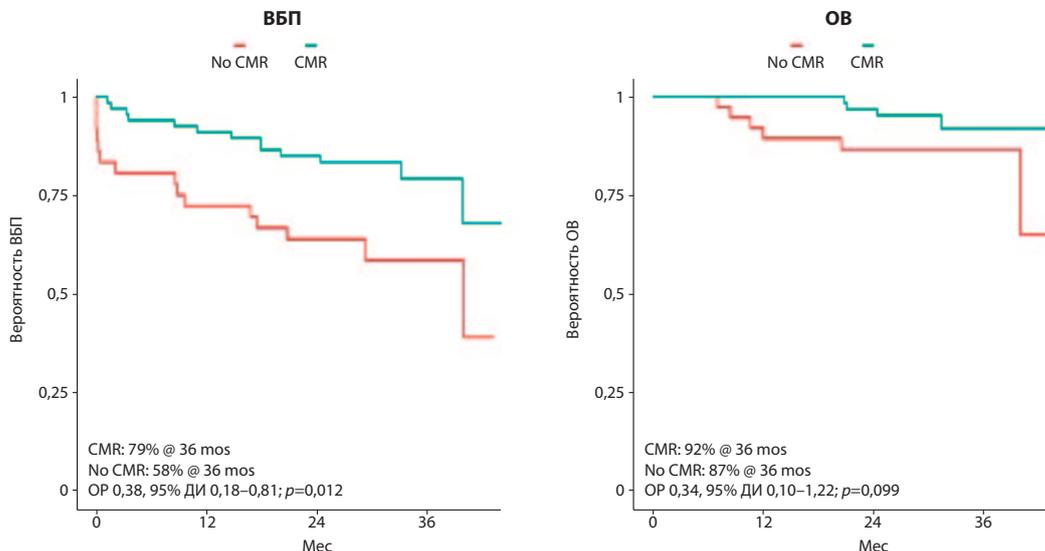


Рис. 14. Пациент с ММ после ауто-ТГСК; ПЭТ-КТ с ¹¹С-Мет (слева) и 18F-ФДГ (справа); ПЭТ с ¹¹С-Мет четко идентифицировал 2 очага патологической активности в тазу (из архива ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»).
Fig. 14. Patient with MM after auto-HSCT; PET-CT with ¹¹C-MET (left) and 18F-FLT (right); PET with ¹¹C-MET clearly detected 2 focuses of pathological activity in the pelvis (from the archives of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery).

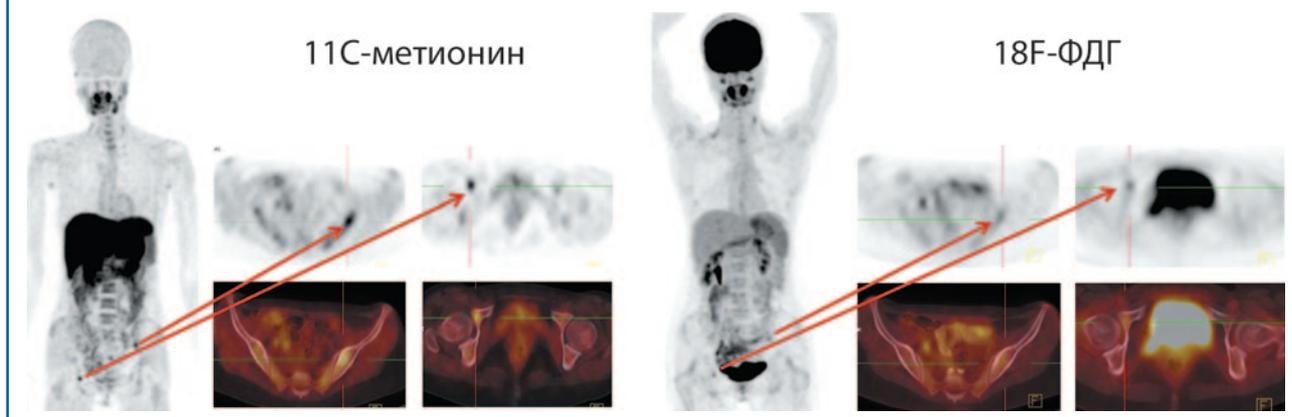


Рис. 15. Псевдопрогрессирование опухоли при иммунотерапии.
Fig. 15. Pseudoprogression during immunotherapy.

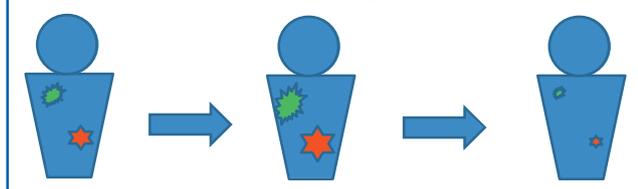


Рис. 16. Локальное псевдопрогрессирование при иммунотерапии.
Fig. 16. Local pseudoprogression during immunotherapy.



Рис. 17. Гиперпрогрессирование при иммунотерапии.
Fig. 17. Hyperprogression during immunotherapy.



этот вид лечения. G. Iacoboni и соавт. [9] опубликовали результаты наблюдения 35 больных с r/r ДВККЛ, ПЭТ-КТ которым была выполнена перед инфузией CD19-таргетированных CAR T-клеток. Оценивали общий MTV и SUVmax. Получены значимые отличия по ВБП в зависимости от показателя общего MTV перед инфузией CAR T (медиана общего MTV 228 см³ против 645 см³, p=0,04); рис. 9.

Фолликулярная лимфома

ПЭТ-КТ является в настоящее время стандартом для определения стадии при ФЛ. Также уже известно, что результаты ПЭТ-КТ после индукционного этапа имеют четкую корреляцию с показателями ВБП при ФЛ (исследование GALLIUM) [10]. Но в отличие от ЛХ прогностическая ценность промежуточной ПЭТ-КТ при ФЛ не определена. Не исключено, что выделение групп пациентов высокого риска в ближайшее время после начала терапии может способствовать улучшению результатов лечения ФЛ. Гипотеза значимости промежуточной ПЭТ-КТ при ФЛ была исследована в работе R. Meigunap и соавт. [11]: 118 больных с ФЛ, которым была проведена первая линия ХТ по схеме RCHOP (54%) или BR (42%), промежуточную ПЭТ-КТ выполняли после 2–4 циклов указанной ХТ. Были получены значимые отличия по ВБП в зависимости от результатов промежуточной ПЭТ-КТ (рис. 10). Ответ опухоли на лечение оценивали по шкале Deauville. Но в отличие от ЛХ Deauville 3 продемонстрировал ту же прогностическую значимость, что и Deauville 4 и 5.

Еще одно исследование, представленное в 2020 г., касалось роли ПЭТ-КТ при ФЛ с очагами высокого SUVmax [12]. Одним из общепринятых подходов при ФЛ в настоящее время является биопсия очагов с самым высоким уровнем SUV для ис-

ключения трансформации в ДВККЛ. В ряде случаев выполнение биопсии сопряжено с техническими трудностями, а все же выполненная биопсия может не дать важной диагностической информации. В настоящее время не определены подходы к лечению пациентов с ФЛ и наличием очагов в высоком SUV при отсутствии данных о трансформации в ДВККЛ, и выбор режима терапии 1-й линии – R-CHOP или BR – основывается на индивидуальном врачебном решении. До начала терапии 261 пациент с ФЛ 1-3А цитологического типа и SUVmax ≥ 13 при ПЭТ-КТ получил ХТ по схеме R-CHOP (n=183) или BR (n=78). Поддерживающая терапия ритуксимабом (R) после достижения ремиссии на R-CHOP или BR (n=170 или n=64 соответственно) была проведена у 1/3 больных из каждой группы (36 и 41% соответственно). Были получены значимые отличия по показателям выживаемости между группами R-CHOP и BR (в пользу R-CHOP) и группами с поддерживающей терапией R или без (в пользу R); рис. 11.

Таким образом, авторы доказали целесообразность использования схемы R-CHOP в качестве терапии 1-й линии у пациентов с ФЛ и очагами с высоким SUVmax (SUVmax ≥ 13). В исследовании была также подтверждена целесообразность проведения поддерживающей терапии ритуксимабом.

Множественная миелома

Оценивая результаты исследований при ММ, представленных в 2020 г., можно выделить две основные тенденции в развитии метода ПЭТ-КТ при этом заболевании. Первая тенденция относится к использованию метионина в качестве РФП для диагностики распространения опухоли при ММ, вторая – к МОБ, для оценки которой используется ПЭТ-КТ.

В течение последних нескольких лет ¹¹С-метионин (¹¹С-Мет) рассматривается как альтернатива 18F-ФДГ при выполнении ПЭТ-КТ при ММ. В 2020 г. M. Morales-Lozano и соавт. [13] представили результаты исследований 22 пациентов с впервые выявленной ММ, до начала лечения, которым выполняли ПЭТ как с 18F-ФДГ, так и с ¹¹С-Мет. Предварительные результаты показали преимущество ¹¹С-Мет в определении распространения опухолевого поражения в сравнении с 18F-ФДГ.

Рис. 18. Пациент с ЛХ. Пульмонит после терапии ингибитором PD1. ПЭТ-негативная остаточная медиастинальная масса (из архива ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»).
Fig. 18. Patient with Hodgkin lymphoma (HL). Pulmonitis after PD-1 inhibitor therapy. The residual mediastinal mass was PET-negative (from the archives of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery).

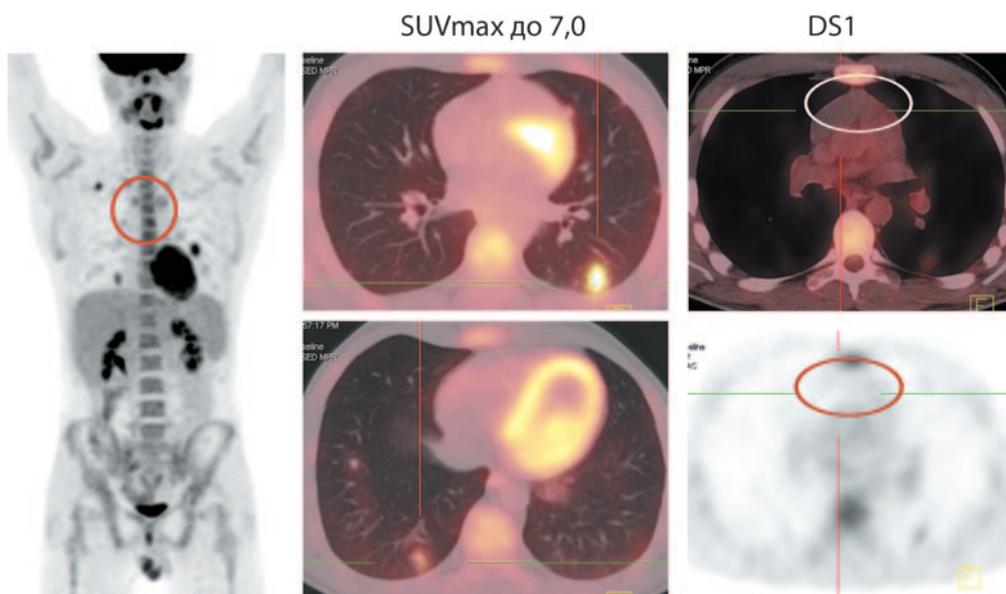


Рис. 19. Пациент с ЛХ. Появление симметричных изменений в надпочечниках на фоне полного метаболического ответа опухоли в процессе терапии ингибитором PD1. Данные ПЭТ-КТ через 6 и 10 мес после лечения (увеличение изменений в надпочечниках) [из архива ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»].
Fig. 19. Patient with HL. The appearance of symmetrical changes in the adrenal glands against the background of the complete metabolic response of the tumor during PD-1 inhibitor therapy. PET-CT data in 6 and 10 months after the beginning of the treatment (increased changes in the adrenal glands) [from the archives of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery].



Данные, полученные при обследовании российских пациентов с ММ (рис. 12), подтверждают результаты исследований зарубежных коллег. Исследование с ^{11}C -Мет позволило выявить генерализованное поражение скелета, тогда как при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ большая часть очагов не визуализируется.

Объединенный анализ 2 проспективных рандомизированных исследований с включением пациентов с впервые выявленной ММ – кандидатов для ауто-ТГСК – определил возможность использования шкалы Deauville для выявления МОБ [14]. При оценке очагов поражения и накопления РФП в костном мозге показатель $\text{DS} < 4$ (уровень физиологического накопления в печени) определен как ^{18}F -ФДГ-ПЭТ-КТ-негативность, или полный метаболический ответ (отсутствие МОБ) [14]. Важно отметить, что данные по МОБ, полученные при ^{18}F -ФДГ-ПЭТ-КТ, комплементарны данным, полученным при многопараметровой проточной цитометрии [15]. Целесообразны валидация и стандартизация этих новых критериев. Исследование E. Zamagni и соавт. [16], результаты ко-

торого были представлены в 2020 г., сделало шаг вперед в этом направлении. Был проведен анализ результатов исследований и лечения 182 пациентов с впервые выявленной ММ, которым была проведена ВДХТ и ауто-ТГСК с последующей поддерживающей терапией. ПЭТ-КТ выполняли перед индукционным этапом и после ауто-ТГСК (перед поддерживающей терапией). У 63% больных определен полный метаболический ответ (DS1–3). Были получены значимые отличия по ВБП в зависимости от достижения полного метаболического ответа, оцененного по шкале Deauville (рис. 13).

Перспективным представляется использование ^{11}C -Мет для оценки МОБ при ММ. Так, метионин оказался более информативным в оценке МОБ у российского пациента с ММ, у которого после ауто-ТГСК была достигнута очень хорошая частичная ремиссия, оцененная по критериям IMWG. ПЭТ с ^{11}C -Мет четко идентифицировал 2 очага патологической активности в тазу, тогда как при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ очаги визуализируются недостаточно четко (рис. 14).

Роль ПЭТ-КТ при иммунотерапии лимфом

Терапия ингибиторами контрольных точек находит все большее применение в онкологии. В онкогематологии для иммунотерапии кЛХ зарегистрированы два ингибитора PD-1 – ниволумаб и пембролизумаб [17, 18]. Для оценки эффективности иммунотерапии при ЛХ наиболее часто используются критерии LYRIC [19], в которых учитывается вероятность развития феномена псевдопрогрессирования, для оценки которого введена категория «indeterminate response» (неопределенный ответ). Выделяют три типа неопределенного ответа, один из которых – неопределенный ответ 3-го типа – трактуется как повышение накопления 18F-ФДГ в 1 и более очагах без увеличения их размеров. Накопление опыта в оценке ответа опухоли на иммунотерапию позволило идентифицировать не только феномен псевдопрогрессирования, но и другие варианты атипичного ответа опухоли на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, такие как локальное псевдопрогрессирование (синоним – диссоциация ответа на терапию) и гиперпрогрессирование.

Если псевдопрогрессирование в целом оценивается как ситуация, при которой очаги опухоли сначала увеличиваются в размерах или накапливают большее количество РФП, а в последующем уменьшаются, исчезают или снижают интенсивность накопления контраста (рис. 15), то локальное псевдопрогрессирование трактуется как увеличение размеров или более высокое накопление РФП только в отдельных очагах при последующем их уменьшении, исчезновении или снижении интенсивности накопления контраста, но одновременном прогрессировании в других зонах (очагах); рис. 16. Локальное псевдопрогрессирование рассматривается как более благоприятный вариант ответа опухоли на иммунотерапию в сравнении с истинным прогрессированием. В ряде случаев, если принимается решение о продолжении иммунотерапии, возможно достижение терапевтического эффекта [20].

В свою очередь, гиперпрогрессирование – значимое увеличение опухолевой массы в ближайшее время после начала иммунотерапии (рис. 17). Такой ответ на иммунотерапию предполагается плохой прогноз у большинства больных, чаще всего определяется у пожилых пациентов и редко встречается при злокачественных лимфомах [21]. TLG может быть параметром, позволяющим вовремя диагностировать гиперпрогрессирование [21].

В 2020 г. еще больше укрепилось мнение о том, что ПЭТ-КТ может помочь в диагностике иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) при проведении терапии ингибиторами контрольных точек. Спектр иНЯ довольно широк, и для каждого вида этих осложнений существует определенный перечень диагностических тестов, в ряде случаев более специфичных, чем ПЭТ-КТ. Но особенность в том, что при плановой ПЭТ-КТ, выполняемой для оценки эффекта иммунотерапии, можно увидеть доклинические признаки аутоиммунного воспаления в органах-мишенях, уже подтвердившихся аутоиммунной агрессии. И специалист по ПЭТ-диагностике может предупредить клинициста, который проводит иммунотерапию, о вероятности развития таких осложнений, как аутоиммунный тиреоидит, пульмонит, артрит, энтероколит, аутоиммунное поражение надпочечников и других иНЯ. Эта особенность может быть наиболее актуальна при таких жизнеугрожающих иНЯ, как, например, пульмонит или аутоиммунное поражение надпочечников. Приведены клинические примеры с иНЯ, выявленные с помощью ПЭТ-КТ у российских пациентов, получавших иммунотерапию (рис. 18, 19).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Borchmann P. Positron Emission Tomography guided Omission of Radiotherapy in Early-stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD17 Trial by the GHSG. *EHA 25th*, p1, abstr S101.
- Fuchs M, Plietschow A, Kobe C, et al. Prognostic Impact of PET after 2 Cycles of Escalated Beacopp Plus 2 Cycles of ABVD on Progression Free Survival in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma within the Phase 3 GHSG HD17 Trial. *ASH 62th*, 2020, abstr 2065.
- Casasnovas O, Rocaie P, Dechene J, et al. PET-Guided Strategy Improves the Safety of Beacopp-Based Treatment in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-up of the Lysa AHL 2011 Phase 3 Study. *ASH 62th*, 2020, abstr 475.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333 (23): 1540–5. DOI: 10.1056/NEJM199512073332305
- Brown R, Lambertini A, Hofman MS, et al. Evaluating the PET Parameters SUVmax and TMTV in the Setting of Autologous Stem Cell Transplantation for DLBCL. *ASH 62th*, 2020, abstr 3039.
- Alderucci JP, Kuker RA, Barreto-Coelho P, et al. Prognostic Value of PET/CT Metrics in Patients with Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Platinum-Based Chemotherapy: An Intent-to-Treat Analysis. *ASH 62th*, 2020, abstr 1209.
- Josting A, Sieniawski M, Glossmann J-P, et al. High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2005; 16 (8): 1359–65. DOI: 10.1093/annonc/mdt248
- Cherng H-J, Steiner RE, Fayad L, et al. Persistent Overall Response on Early PET/CT Scans during Salvage Therapy for Relapsed or Refractory DLBCL Predicts for Disease Specific Survival. *ASH 62th*, 2020, abstr 3053.
- Iacoboni PG, Simo M, Villacampa G, et al. Prognostic Impact of Metabolic Tumor Burden in Large B-Cell Lymphoma Patients Receiving CAR T-Cell Therapy. *ASH 62th*, 2020, abstr 1220.
- Trotman J, Barrington SF, Belada D, et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (11): 1530–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30618-1
- Merryman RW, Spilberg G, Mondello P, et al. Interim Positron Emission Tomography (iPET) Assessed Using Deauville Score for Patients with Follicular Lymphoma Receiving First-Line Chemoimmunotherapy. *ASH 62th*, 2020, abstr 2936.
- Mondello P, Strati P, Merryman RW, et al. R-CHOP Versus R-Bendamustine with or without Rituximab Maintenance in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma Patients with High SUV at Baseline PET. *ASH 62th*, 2020, abstr 2041.
- Morales-Lozano MI, Viering O, Sannick S, et al. 18 F-FDG and 11C-Methionine PET/CT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Comparison of Volume-Based PET Biomarkers. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (4): 1042. DOI: 10.3390/cancers12041042
- Nanni C, Versari A, Chauvie S, et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. *IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET Use)*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45 (5): 712–9. DOI: 10.1007/s00259-017-3909-8
- Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18 F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017; 18 (4): e206–e217. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4
- Zamagni E, Nanni C, Gay F, et al. Impact of Imaging FDG-PET/CT Minimal Residual Disease Assessment on Outcomes and Matching with Bone Marrow Techniques in Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma (MM) Patients: Results of the Phase II Randomized Forte Trial. *ASH 62th*, 2020, abstr 3326.
- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (14): 1428–39. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793
- Chen R, Zinzani P, Fanale M, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (19): 2125–32. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1316
- Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification Lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016; 128 (21). DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528
- Mokrane F-Z, Chen A, Schwartz LH, et al. Performance of CT Compared with 18F-FDG PET in Predicting the Efficacy of Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Radiology* 2020; 295 (3): 651–61. DOI: 10.1148/radiol.2020192056
- Champiat S, Derle L, Ammani S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (8): 1920–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU