

№3

ТОМ.  
VOL. 24

2022

# Современная Онкология

## Journal of Modern Oncology

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

# Современная Онкология

[modernonco.orscience.ru](http://modernonco.orscience.ru)

Том 24, №3, 2022

«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 ПИНЦ, 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, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», Москва, Россия

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

**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, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», 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

**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, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

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

**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

**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: 7500 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

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

[modernonco.orscience.ru](http://modernonco.orscience.ru)

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

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

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

Все права защищены. 2022 г.

**Издатель:**  
ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

**Адрес:** 127055, Москва, а/я 106

**Сайт:** [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

**Коммерческий отдел**  
**E-mail:** [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Наталья Лазарева  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)  
[n.lazareva@omnidocor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocor.ru)

**Работа с подписчиками:**  
[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

**Адрес:** 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**Телефон:** +7 (495) 098-03-59

**E-mail:** [editor@omnidocor.ru](mailto:editor@omnidocor.ru)

**Главный редактор издательства:**

Борис Филимонов

**Научный редактор:** Маргарита Капелович

**Литературный редактор-корректор:**

Полина Правдикова

**Дизайн и верстка:** Лариса Капырина

**Типография:** ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



# Journal of Modern Oncology

Vol. 24, No. 3, 2022

[modernonco.orscience.ru](http://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. Stilidi**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

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

**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

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

**Dmitrii A. Sychev**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 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

**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, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

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

**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 of Sciences, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

**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: Meditsinskii izdaniya

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

Circulation: 7500 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 [modernonco.orscience.ru](http://modernonco.orscience.ru)

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

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

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

All rights reserved. 2022.

## Publisher: CONSILIUM MEDICUM

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

Website: [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

## Sales Department

E-mail: [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Natalia Lazareva  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)  
[n.lazareva@omnidocor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocor.ru)

## Subscription:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: [editor@omnidocor.ru](mailto:editor@omnidocor.ru)

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor: Margarita Kapelovich

Literary Editor-Proofreader:

Polina Pravdikova

Design and layout: Larisa Kapryrina

## Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



## КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

## Клинические рекомендации

**Злокачественное новообразование бронхов и легкого**

К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, Т.Н. Борисова, В.В. Бредер, Ю.М. Бычков, Л.Ю. Владимирова, Н.М. Волков, С.М. Ергян, А.С. Жабина, П.В. Кононец, А.Е. Кузьминов, Е.В. Левченко, О.А. Малихова, Д.Т. Маринов, С.В. Миллер, Ф.В. Моисеенко, В.В. Мочальникова, С.Н. Новиков, О.В. Пикин, Е.В. Реутова, Е.О. Родионов, Д.Д. Сакаева, К.А. Саранцева, А.И. Семенова, А.В. Смолин, В.М. Сотников, С.А. Тузиков, И.Н. Туркин, И.Е. Тюрин, В.Д. Чхиквадзе, К.И. Колбанов, М.В. Черных, А.В. Черниченко, А.А. Феденко, Е.В. Филоненко, А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян, А.В. Бутенко, И.Р. Гильмутдинова, И.В. Гриднева, М.А. Еремушкин, М.А. Зернова, Б.С. Каспаров, Д.В. Ковлен, К.О. Кондратьева, Т.В. Кончугова, С.Б. Короткова, А.А. Крутов, О.А. Обухова, Г.Н. Пономаренко, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Степанова, М.М. Хуламханова

## Оригинальная статья

**О мультидисциплинарном взаимодействии российских профессиональных сообществ в онкологии**

И.Е. Хатьков, И.И. Андреешкина, Е.Е. Зеленова, И.Д. Троценко

## Клинический случай

**Клинический случай применения нового селективного  $\mu$ 1-опиоидного анальгетика Тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза**

Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева, Г.С. Алексеева, Ю.В. Бражникова

## Обзор

**Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина: обзор литературы и собственные данные**

Н.С. Цаплина, Т.Т. Валиев, Г.Д. Петрова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

## Клиническое наблюдение

**Радиационно-индуцированная саркома мягких тканей шеи после лучевой терапии лимфомы Ходжкина.****Клиническое наблюдение**

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова

## Обзор

**CAR NK-клетки и возможность их использования для лечения гематологических новообразований**

И.В. Грибкова

## Клинический случай

**Хирургическое лечение местнораспространенной ангиосаркомы переднего средостения.****Клинический случай**

Д.В. Новиков, А.К. Чекини, Т.М. Автурханов, Р.А. Мкртумян

## Обзор

**Механизм работы разных поколений ингибиторов EGFR при злокачественных опухолях легких.****Обзор литературы и обобщение данных**

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

## Оригинальная статья

**Генетические маркеры, ассоциированные с резистентностью к радиоiodтерапии, у больных раком щитовидной железы**

Н.П. Денисенко, Г.Н. Шувев, Р.Х. Мухамадиев, О.М. Перфильева, Р.Е. Казаков, А.А. Качанова, О.И. Милютин, О.В. Коненкова, С.А. Рыжкин, Д.В. Иващенко, И.В. Буре, С.Л. Кириенко, Е.М. Жмаева, К.Б. Мирзаев, А.С. Аметов, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев

## CLINICAL ONCOLOGY

269

## Guidelines

**Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines**

Konstantin K. Laktionov, Elena V. Artamonova, Tatiana N. Borisova, Valeriy V. Breder, Iurii M. Bychkov, Liubov Iu. Vladimirova, Nikita M. Volkov, Stepan M. Ergnian, Albina S. Zhabina, Pavel V. Kononets, Alexander E. Kuzminov, Evgeny V. Levchenko, Olga A. Malikhova, Dimitr T. Marinov, Sergey V. Miller, Fedor V. Moiseenko, Valeriia V. Mochal'nikova, Sergei N. Novikov, Oleg V. Pikin, Elena V. Reutova, Evgenii O. Rodionov, Dina D. Sakaeva, Ksenia A. Sarantseva, Anna I. Semenova, Aleksei V. Smolin, Vladimir M. Sotnikov, Sergei A. Tuzikov, Igor N. Turkin, Igor E. Tyurin, Vladimir D. Chkhikvadze, Konstantin I. Kolbanov, Marina V. Chernykh, Andrei V. Chernichenko, Aleksandr A. Fedenko, Elena V. Filonenko, Aleksei A. Nevol'skikh, Sergei A. Ivanov, Zhanna V. Khailova, Tigran G. Gevorkian, Aleksei V. Butenko, Ilmira R. Gil'mutdinova, Irina V. Gridneva, Mihail A. Eremushkin, Margarita A. Zernova, Boris S. Kasparov, Denis V. Kovlen, Kristina O. Kondrat'eva, Tatiana V. Konchugova, Svetlana B. Korotkova, Anton A. Krutov, Olga A. Obukhova, Gennadii N. Ponomarenko, Tatiana Iu. Semiglazova, Aleksandra M. Stepanova, Marina M. Khulamkhanova

305

## Original Article

**Multidisciplinary interaction of Russian professional communities in oncology**

Igor E. Khatkov, Irina I. Andreyashkina, Ekaterina E. Zelenova, Ivan D. Trotsenko

313

## Case Report

**A clinical case of the use of a new selective  $\mu$ -opioid analgesic Tafalgin in the treatment of chronic cancer pain**

Guzal R. Abuzarova, Regina R. Sarmanayeva, Galina S. Alekseeva, Yulia V. Brazhnicova

319

## Review

**Modern approaches in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treatment: literature review and own experience**

Natalia S. Tsaplina, Timur T. Valiev, Galina D. Petrova, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

325

## Case report

**Radiation-induced soft tissue sarcoma of the neck after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: a clinical case**

Nikolai A. Ognrubov, Tatiana S. Antipova

331

## Review

**CAR NK-cells for the treatment of hematological malignancies: A review**

Irina V. Gribkova

336

## Case Report

**The surgical treatment of locally advanced angiosarcoma of the anterior mediastinum. A clinical case**

Dmitriy V. Novikov, Antonio K. Chekini, Timur M. Avturkhanov, Radik A. Mkrumyan

340

## Review

**The mechanism of action of different generations of EGFR-inhibitors in malignant lung tumors.****Literature review and data synthesis**

Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Irina A. Men'shikova

345

## Original Article

**Genetic markers associated with resistance to radioiodine therapy in thyroid cancer patients: Prospective cohort study**

Natalia P. Denisenko, Grigorij N. Shuev, Reis H. Mukhamadiev, Oksana M. Perfilieva, Ruslan E. Kazakov, Anastasia A. Kachanova, Olga I. Milyutina, Olga V. Konenkova, Sergey A. Ryzhkin, Dmitriy V. Ivashchenko, Irina V. Bure, Sergey L. Kirienko, Elena M. Zhmaeva, Karin B. Mirzaev, Alexander S. Ametov, Irina V. Poddubnaya, Dmitry A. Sychev

Обзор <b>Классификация подтипов рака молочной железы на основе РНК-профилирования и иммуногистохимических методов: клинические и биологические нюансы</b> Е.Н. Имянитов	<b>351</b>	Review <b>Classification of breast cancer subtypes based on RNA profiling and immunohistochemical methods: clinical and biological aspects</b> Evgeny N. Imyanitov
Оригинальная статья <b>Анализ взаимосвязи трансферринового рецептора 1 (TfR1) с клинико-морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками рака молочной железы</b> С.В. Чулкова, Е.Н. Шолохова, И.В. Поддубная, И.С. Стилиди, Н.Н. Тупицын	<b>355</b>	Original Article <b>The analysis of the relationship between transferrin receptor 1 (TfR1) and clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of breast cancer: retrospective cohort study</b> Svetlana V. Chulkova, Elena N. Sholokhova, Irina V. Poddubnaya, Ivan S. Styliidi, Nikolai N. Tupitsyn
Оригинальная статья <b>Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты</b> М.И. Савельева, Е.О. Голубенко, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная	<b>361</b>	Original Article <b>Analysis of the complications of endocrine therapy with tamoxifen in breast cancer: clinical and pharmacogenetic aspects. Prospective pharmacogenetic cohort study</b> Marina I. Savelyeva, Ekaterina O. Golubenko, Zhannet A. Sozaeva, Irina V. Poddubnaya, Vera V. Korennaya
Обзор <b>Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом: новые опции системной таргетной терапии</b> Д.А. Андреев, А.А. Завьялов	<b>368</b>	Review <b>Triple-negative breast cancer: new options for systemic targeted therapy</b> Dmitry A. Andreev, Aleksandr A. Zavyalov
Клиническое наблюдение <b>Противоопухолевый эффект и качество жизни: есть ли необходимость жертвовать? Клиническое наблюдение: длительный и безопасный контроль над болезнью при помощи комбинации рибоциклиба с летрозолом</b> К.С. Гречухина, К.А. Воронцова, Д.А. Филоненко, П.С. Тютюнник, В.В. Щадрова, Л.Г. Жукова	<b>373</b>	Case Report <b>Antitumor response and quality of life: is there a need to sacrifice? Clinical observation: long-term and safe control of the disease using a combination of ribociclib with letrozole. Case report</b> Katerina S. Grechukhina, Karina A. Vorontsova, Daria A. Filonenko, Pavel S. Tyutyunnik, Victoria V. Shchadrova, Liudmila G. Zhukova
Клинический случай <b>Опыт лечения радиоиндуцированной ангиосаркомы молочной железы у пациентки с первично-множественным поражением молочной железы и мочевого пузыря. Клинический случай</b> Э.В. Семенов, Д.Д. Гасымлы, А.В. Зюсюкина, Р.А. Зуков	<b>380</b>	Case Report <b>Experience in the treatment of radioinduced angiosarcoma of the breast in a patient with primary multiple lesions of the breast and bladder. Case report</b> Edward V. Semenov, Dyunya D. Gasymlly, Alena V. Zyzyukina, Ruslan A. Zukov
Оригинальная статья <b>Диагностические возможности эндосонографии при первичном и вторичном опухолевом поражении пищевода</b> З.В. Халаев, Э.А. Сулейманов, О.А. Малихова, А.О. Туманян, М.А. Крыловецкая, А.Ю. Концевая, А.А. Салимова, М.В. Макарова	<b>384</b>	Original Article <b>Diagnostic potential of endosonography in primary and secondary esophageal tumors: retrospective study</b> Zalimkhan V. Khalaev, Elkhana A. Suleymanov, Olga A. Malikhova, Armen O. Tumanyan, Mariia A. Krylovetskaia, Anna Yu. Kontsevaya, Alina A. Salimova, Mariia V. Makarova
Обзор <b>Неoadъювантная химиотерапия в лечении больных раком прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза</b> А.А. Невольских, В.А. Авдеенко, А.С. Белохвостова, Ю.Ю. Михалева, Т.П. Почуев, Р.Ф. Зибириков, С.А. Иванов, А.Д. Каприн	<b>389</b>	Review <b>Neoadjuvant chemotherapy for treatment patients with rectal cancer with adverse prognostic factors</b> Aleksey A. Nevolskikh, Violetta A. Avdeenko, Anna S. Belokhvostova, Yuliya Yu. Mikhaleva, Taras P. Pochuev, Ruslan F. Zibirov, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin
Сотрудничество <b>Страница Кокрейновской библиотеки</b>	<b>399</b>	Collaboration <b>The Cochrane Library page</b>

# Злокачественное новообразование бронхов и легкого

## Клинические рекомендации

К.К. Лактионов<sup>1</sup>, Е.В. Артамонова<sup>1</sup>, Т.Н. Борисова<sup>1</sup>, В.В. Бредер<sup>1</sup>, Ю.М. Бычков<sup>2</sup>, Л.Ю. Владимирова<sup>1</sup>, Н.М. Волков<sup>3</sup>, С.М. Ергнян<sup>4</sup>, А.С. Жабина<sup>3</sup>, П.В. Кононец<sup>1</sup>, А.Е. Кузьминов<sup>1</sup>, Е.В. Левченко<sup>4</sup>, О.А. Малихова<sup>1</sup>, Д.Т. Маринов<sup>1</sup>, С.В. Миллер<sup>5</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>3</sup>, В.В. Мочальникова<sup>1</sup>, С.Н. Новиков<sup>4</sup>, О.В. Пикин<sup>6</sup>, Е.В. Реутова<sup>1</sup>, Е.О. Родионов<sup>5</sup>, Д.Д. Сакаева<sup>7</sup>, К.А. Саранцева<sup>1</sup>, А.И. Семенова<sup>4</sup>, А.В. Смолин<sup>8</sup>, В.М. Сотников<sup>2</sup>, С.А. Тузиков<sup>5</sup>, И.Н. Туркин<sup>9</sup>, И.Е. Тюрин<sup>10</sup>, В.Д. Чхиквадзе<sup>2</sup>, К.И. Колбанов<sup>6</sup>, М.В. Черных<sup>11,12</sup>, А.В. Черниченко<sup>6</sup>, А.А. Феденко<sup>6</sup>, Е.В. Филоненко<sup>6</sup>, А.А. Невольских<sup>13</sup>, С.А. Иванов<sup>13</sup>, Ж.В. Хайлова<sup>13</sup>, Т.Г. Геворкян<sup>1</sup>, А.В. Бутенко<sup>1</sup>, И.Р. Гильмутдинова<sup>14</sup>, И.В. Гриднева<sup>15</sup>, М.А. Еремушкин<sup>14</sup>, М.А. Зернова<sup>4</sup>, Б.С. Каспаров<sup>4</sup>, Д.В. Ковлен<sup>16</sup>, К.О. Кондратьева<sup>4</sup>, Т.В. Кончугова<sup>14</sup>, С.Б. Короткова<sup>15</sup>, А.А. Крутов<sup>4</sup>, О.А. Обухова<sup>1</sup>, Г.Н. Пономаренко<sup>16,17</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>4,18</sup>, А.М. Степанова<sup>19</sup>, М.М. Хуламханова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

<sup>6</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

<sup>8</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>9</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>10</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>11</sup>ГК «МедИнвестГрупп», Москва, Россия;

<sup>12</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>13</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>14</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>15</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

<sup>16</sup>Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>17</sup>ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>18</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>19</sup>Центр диагностики и реабилитации «Восстановление», Москва, Россия

**Ключевые слова:** рак легкого, рак бронхов, клинические рекомендации

**Для цитирования:** Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю., Волков Н.М., Ергнян С.М., Жабина А.С., Кононец П.В., Кузьминов А.Е., Левченко Е.В., Малихова О.А., Маринов Д.Т., Миллер С.В., Моисеенко Ф.В., Мочальникова В.В., Новиков С.Н., Пикин О.В., Реутова Е.В., Родионов Е.О., Сакаева Д.Д., Саранцева К.А., Семенова А.И., Смолин А.В., Сотников В.М., Тузиков С.А., Туркин И.Н., Тюрин И.Е., Чхиквадзе В.Д., Колбанов К.И., Черных М.В., Черниченко А.В., Феденко А.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г., Бутенко А.В., Гильмутдинова И.Р., Гриднева И.В., Еремушкин М.А., Зернова М.А., Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Кондратьева К.О., Кончугова Т.В., Короткова С.Б., Крутов А.А., Обухова О.А., Пономаренко Г.Н., Семиглазова Т.Ю., Степанова А.М., Хуламханова М.М. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Современная Онкология. 2022;24(3):269–304. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201848

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Лактионов Константин Константинович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4469-502X

**Konstantin K. Laktionov** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4469-502X

**Артамонова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапии) №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8936-3590

**Elena V. Artamonova** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8936-3590

# Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines

Konstantin K. Laktionov<sup>1</sup>, Elena V. Artamonova<sup>1</sup>, Tatiana N. Borisova<sup>1</sup>, Valeriy V. Breder<sup>1</sup>, Iurii M. Bychkov<sup>2</sup>, Liubov Iu. Vladimirova<sup>1</sup>, Nikita M. Volkov<sup>3</sup>, Stepan M. Ergnjan<sup>4</sup>, Albina S. Zhabina<sup>3</sup>, Pavel V. Kononets<sup>1</sup>, Alexander E. Kuzminov<sup>1</sup>, Evgeny V. Levchenko<sup>4</sup>, Olga A. Malikhova<sup>1</sup>, Dimitr T. Marinov<sup>1</sup>, Sergey V. Miller<sup>5</sup>, Fedor V. Moiseenko<sup>3</sup>, Valeriia V. Mochal'nikova<sup>1</sup>, Sergei N. Novikov<sup>4</sup>, Oleg V. Pikin<sup>6</sup>, Elena V. Reutova<sup>1</sup>, Evgenii O. Rodionov<sup>5</sup>, Dina D. Sakaeva<sup>7</sup>, Ksenia A. Sarantseva<sup>1</sup>, Anna I. Semenova<sup>4</sup>, Aleksei V. Smolin<sup>8</sup>, Vladimir M. Sotnikov<sup>2</sup>, Sergei A. Tuzikov<sup>5</sup>, Igor N. Turkin<sup>9</sup>, Igor E. Tyurin<sup>10</sup>, Vladimir D. Chkhikvadze<sup>2</sup>, Konstantin I. Kolbanov<sup>6</sup>, Marina V. Chernykh<sup>11,12</sup>, Andrei V. Chernichenko<sup>6</sup>, Aleksandr A. Fedenko<sup>6</sup>, Elena V. Filonenko<sup>6</sup>, Aleksei A. Nevol'skikh<sup>13</sup>, Sergei A. Ivanov<sup>13</sup>, Zhanna V. Khailova<sup>13</sup>, Tigran G. Gevorkian<sup>1</sup>, Aleksei V. Butenko<sup>1</sup>, Ilmira R. Gil'mutdinova<sup>14</sup>, Irina V. Gridneva<sup>15</sup>, Mihail A. Eremushkin<sup>14</sup>, Margarita A. Zernova<sup>4</sup>, Boris S. Kasparov<sup>4</sup>, Denis V. Kovlen<sup>16</sup>, Kristina O. Kondrat'eva<sup>4</sup>, Tatiana V. Konchugova<sup>14</sup>, Svetlana B. Korotkova<sup>15</sup>, Anton A. Krutov<sup>4</sup>, Olga A. Obukhova<sup>1</sup>, Gennadii N. Ponomarenko<sup>16,17</sup>, Tatiana Iu. Semiglazova<sup>4,18</sup>, Aleksandra M. Stepanova<sup>19</sup>, Marina M. Khulamkhanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic), Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

<sup>6</sup>Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia;

<sup>8</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>9</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>10</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>11</sup>GC "MedInvestGroup", Moscow, Russia;

<sup>12</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>13</sup>Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia;

<sup>14</sup>National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia;

<sup>15</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

<sup>16</sup>Branch of Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia;

<sup>17</sup>Albrecht Federal Scientific Center for Rehabilitation of Disabled People, Saint Petersburg, Russia;

<sup>18</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>19</sup>Diagnostic and Rehabilitation Center "Recovery", Moscow, Russia

**Keywords:** lung cancer, bronchial cancer clinical guidelines

**For citation:** Laktionov KK, Artamonova EV, Borisova TN, Breder VV, Bychkov IuM, Vladimirova Llu, Volkov NM, Ergnjan SM, Zhabina AS, Kononets PV, Kuzminov AE, Levchenko EV, Malikhova OA, Marinov DT, Miller SV, Moiseenko FV, Mochal'nikova VV, Novikov SN, Pikin OV, Reutova EV, Rodionov EO, Sakaeva DD, Sarantseva KA, Semenova AI, Smolin AV, Sotnikov VM, Tuzikov SA, Turkin IN, Tyurin IE, Chkhikvadze VD, Kolbanov KI, Chernichenko AV, Fedenko AA, Filonenko EV, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZhV, Gevorkian TG, Butenko AV, Gil'mutdinova IR, Gridneva IV, Eremushkin MA, Zernova MA, Kasparov BS, Kovlen DV, Kondrat'eva KO, Konchugova TV, Korotkova SB, Krutov AA, Obukhova OA, Ponomarenko GN, Semiglazova Tlu, Stepanova AM, Khulamkhanova MM. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):269–304. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201848

## Информация об авторах / Information about the authors

**Борисова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Tatiana N. Borisova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Бредер Валерий Владимирович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6244-4294

**Valeriy V. Breder** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6244-4294

**Бычков Юрий Маркович** – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. дневным стационаром клиники радиотерапии (Центр лучевой терапии и комбинированных методов лечения) ФГБУ РНЦРР

**Iurii M. Bychkov** – Cand. Sci. (Med.), Russian Scientific Center of Roentgenoradiology

**Владимирова Любовь Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. лекарственного лечения опухолей, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4822-5044

**Liubov Iu. Vladimirova** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4822-5044

**Волков Никита Михайлович** – канд. мед. наук, врач-онколог, нач. отд-ний химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ФБУЗ СПб КНЦСВМП(о). ORCID: 0000-0002-6232-257X

**Nikita M. Volkov** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic). ORCID: 0000-0002-6232-257X

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: С34

Год утверждения (частота пересмотра): 2022

Возрастная категория: взрослые

Год окончания действия: 2024

ID: 30

Разработчики клинической рекомендации:

• Ассоциация онкологов России

• Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

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)

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. Иные диагностические исследования

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную

терапию, 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 противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции

по применению лекарственного препарата

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение В. Информация для пациента

Приложение Г1–Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала Карновского

Приложение Г2. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома

Приложение Г3. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии Всемирной организации здравоохранения/ECOG

## Информация об авторах / Information about the authors

**Ергян Степан Мкртычевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научного отделения торакальной онкологии, врач-онколог хирургического торакального отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова».

**Жабина Альбина Сергеевна** – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). ORCID: 0000-0001-9749-8519

**Кононец Павел Вячеславович** – канд. мед. наук, дир. Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Кузьминов Александр Евгеньевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-1357-0956

**Левченко Евгений Владимирович** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. науч. отделением торакальной онкологии, зав. хирургическим торакальным отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0003-3837-2515

**Малихова Ольга Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. эндоскопическим отделением Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-0829-7809

**Маринов Димитр Тодорович** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. консультативного отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Миллер Сергей Викторович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения торакальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». ORCID: 0000-0002-5365-9840

**Stepan M. Ergnian** – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology

**Albina S. Zhabina** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic). ORCID: 0000-0001-9749-8519

**Pavel V. Kononets** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Alexander E. Kuzminov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-1357-0956

**Evgeny V. Levchenko** – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3837-2515

**Olga A. Malikhova** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0829-7809

**Dimitr T. Marinov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Sergey V. Miller** – D. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-5365-9840

## Список сокращений

в/в – внутривенно  
 ГМ – головной мозг  
 ИТ – иммунная терапия (иммунотерапия)  
 ИТК – ингибиторы тирозинкиназы  
 КТ – компьютерная томография  
 ЛТ – лучевая терапия  
 ЛУ – лимфатические узлы  
 МРЛ – мелкоклеточный рак легкого  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 НДКТ – низкодозная компьютерная томография  
 НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого  
 ППТ – площадь поверхности тела  
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография  
 РОД – разовая очаговая доза  
 СОД – суммарная очаговая доза  
 УДД – уровень достоверности доказательств  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 УУР – уровень убедительности рекомендаций  
 ФДГ – фтордезоксиглюкоза  
 ХТ – химиотерапия  
 ХЛТ – химиолучевая терапия  
 ALK (anaplastic lymphoma kinase) – киназа анапластической лимфомы

AUC (area under curve) – площадь под фармакологической кривой «концентрация–время». Расчет дозы карбоплатина по площади под фармакологической кривой производится по формуле Калверта (Calvert, 1989): доза карбоплатина, мг = AUC × (клиренс креатинина + 25)  
 ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) – шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы  
 EGFR (epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста  
 EUS/EBUS (esophageal/endobronchial ultrasound) – трансэзофагеальная/трансбронхиальная сонография  
 MEK (mitogen-activated protein kinase) – внутриклеточная сигнальная молекула протеинкиназа, также известная как MAPK/ERK-киназа  
 PD1/PD-L1 (programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand) – мембранный белок запрограммированной смерти клеток/его лиганд  
 TNM (от tumor, nodus и metastasis) – Международная классификация стадий злокачественных новообразований  
 \*\*Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты  
 #Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

## Информация об авторах / Information about the authors

**Моисеенко Федор Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием биотерапии ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). ORCID: 0000-0003-2544-9042

**Мочальникова Валерия Васильевна** – врач-патологоанатом отд. патологоанатомической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Новиков Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, зав. отд-нием радиотерапии, зав. науч. отд-нием радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

**Пикин Олег Валентинович** – д-р мед. наук, рук. отд-ния торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Реутова Елена Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-2154-3376

**Родионов Евгений Олегович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния торакальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ»

**Сакаева Дина Дамировна** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по химиотерапии ГБУЗ РКОД. ORCID: 0000-0003-4341-6017

**Саранцева Ксения Андреевна** – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-онколог отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7817-8429

**Семенова Анна Игоревна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

**Смолин Алексей Владимирович** – канд. мед. наук, нач. центра радиологии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Сотников Владимир Михайлович** – д-р мед. наук, проф., врач-радиотерапевт, зав. отд. методического аккредитационно-симуляционного центра по специальности «Радиотерапия» ФГБУ РНЦРР. ORCID: 0000-0003-0498-314X

**Тузиков Сергей Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием торакальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». ORCID: 0000-0002-0884-1838

**Туркин Игорь Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием торакальной хирургии ФГБУ РНИОИ

**Турин Игорь Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вице-президент Российского общества рентгенологов и радиологов. ORCID: 0000-0003-3931-1431

**Fedor V. Moiseenko** – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic). ORCID: 0000-0003-2544-9042

**Valeriya V. Mochal'nikova** – Autopsist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Sergei N. Novikov** – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology

**Oleg V. Pikin** – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

**Elena V. Reutova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2154-3376

**Evgenii O. Rodionov** – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center

**Dina D. Sakaeva** – D. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center. ORCID: 0000-0003-4341-6017

**Ksenia A. Sarantseva** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7817-8429

**Anna I. Semenova** – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology

**Aleksei V. Smolin** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

**Vladimir M. Sotnikov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. ORCID: 0000-0003-0498-314X

**Sergei A. Tuzikov** – D. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-0884-1838

**Igor N. Turkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov Research Institute of Oncology

**Igor E. Tyurin** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-3931-1431

## Термины и определения

**Anaplastic lymphoma kinase** – рецепторная тирозинкиназа из семейства инсулинзависимых рецепторов.

**BRAF** – онкоген, который кодирует серин-треониновую протеинкиназу B-Raf.

**CTLA4** – моноклональное антитело, блокирующее антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа, также известно как CD152. Выполняет функции рецептора, лигандом служит молекула B7.1 или B7.2.

**CYFRA 21-1** – цитокератиновый фрагмент.

**EGFR** – протоонкоген, который кодирует внутриклеточный домен рецептора эпидермального фактора роста.

**PD1** – моноклональное антитело, блокирующее рецептор программируемой смерти 1.

**ROS1** – онкоген, который кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназе анапластической лимфомы, а также ряду членов семейства инсулиновых рецепторов.

**Компьютерная томография** – метод получения послойных изображений при сканировании объекта веерообразным пучком рентгеновского излучения.

**Магнитно-резонансная томография** – метод получения послойных изображений на основе использования ядерного магнитного резонанса и регистрации электромагнитного излучения.

**Позитронно-эмиссионная томография** – метод радионуклидной диагностики, основанный на регистрации электромагнитных волн, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами.

**ПЭТ/КТ-исследование** – одновременное проведение ПЭТ- и КТ-исследования с последующим совмещением полученных изображений

**Рак легкого** – злокачественное новообразование, берущее начало из эпителиальных клеток легкого.

**Рентгенография органов грудной клетки** – методика получения проекционного изображения исследуемого объекта при ре-

гистрации ослабленного в исследуемом объекте рентгеновского излучения.

**Сцинтиграфия скелета** – метод радионуклидной диагностики, основанный на введении в организм пациента тропного к костной ткани радиофармацевтического препарата и последующей регистрации его распределения и накопления в скелете с помощью  $\gamma$ -излучения изотопа, входящего в состав препарата.

**Ультразвуковая доплерография** – неинвазивное исследование движущихся объектов с помощью ультразвуковых волн.

**Ультразвуковое исследование** – метод получения изображений структуры исследуемого объекта в результате регистрации отраженного ультразвукового сигнала.

### Этапы реабилитации:

- I этап – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;
- II этап – реабилитация в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений заболевания в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации);
- III этап – реабилитация в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

## Информация об авторах / Information about the authors

**Чхиквадзе Владимир Давидович** – д-р мед. наук, проф., хирург-онколог, зав. научно-исследовательским отделом хирургии и хирургических технологий в онкологии, зав. хирургической клиникой (Центр хирургических методов лечения) ФГБУ РНЦРР

**Колбанов Константин Иванович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. торакального хирургического отд. торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Черных Марина Васильевна** – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», гл. радиотерапевт ГК «МедИнвестГрупп», доц. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Черниченко Андрей Вадимович** – д-р мед. наук, зав. отд.-нием высоких технологий лучевой терапии отд. лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Феденко Александр Александрович** – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Филоненко Елена Вячеславовна** – д-р мед. наук, проф., зав. центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», врач-онколог

**Невольских Алексей Алексеевич** – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-5961-2958

**Иванов Сергей Анатольевич** – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032

**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»

**Vladimir D. Chkhikvadze** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenoradiology

**Konstantin I. Kolbanov** – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

**Marina V. Chernykh** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, GC "MedInvestGroup", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Andrei V. Chernichenko** – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

**Aleksandr A. Fedenko** – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

**Elena V. Filonenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

**Aleksei A. Nevol'skikh** – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0001-5961-2958

**Sergei A. Ivanov** – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0001-7689-6032

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

**Tigran G. Gevorkian** – Deputy Director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

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

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

**Рак легкого (РЛ)** – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол [1, 2].

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

У подавляющего большинства пациентов, страдающих от РЛ (85–90%), развитие заболевания связано с курением: как активным, так и пассивным. Кроме того, к факторам риска можно отнести облучение (проведенную ранее лучевую терапию – ЛТ по поводу других опухолей внутригрудной локализации), воздействие радона, асбеста, мышьяка [3].

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

По заболеваемости РЛ занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – 1-е место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире.

В России в 2019 г. выявлено 49 145 новых случаев РЛ [4]. В период с 2009 по 2019 г. отмечается рост заболеваемости РЛ: 83,6 и 100,5 случая на 100 тыс. населения соответственно. При этом показатель летальности заметно снизился за этот же период (с 54,1 до 48,4 случая на 100 тыс.) [4]. От РЛ ежегодно умирает больше пациентов, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых [5].

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

**C34 – Злокачественное новообразование бронхов и легкого**

C34.0 – Злокачественное новообразование главных бронхов, кила трахеи, корня легкого

C34.1 – Злокачественное новообразование верхней доли, бронхов или легкого

C34.2 – Злокачественное новообразование средней доли, бронхов или легкого

C34.3 – Злокачественное новообразование нижней доли, бронхов или легкого

C34.8 – Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C34.9 – Злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации

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

**Международная гистологическая классификация (2015) [5]**

8140/3	Аденокарцинома
8250/3	со стелющимся типом роста (lepidic) G-I
G1 8551/3	ацинарная G-II
8260/3	папиллярная G-III
8265/3	микропапиллярная
8230/3	солидная
8253/3	инвазивная муцинозная
8254/3	смешанная инвазивная муцинозная и немучинозная

## Информация об авторах / Information about the authors

**Бутенко Алексей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., глав. врач Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», председатель Ассоциации специалистов по онкологической реабилитации

**Гильмутдинова Ильмира Ринатовна** – канд. мед. наук, зав. отд. биомедицинских технологий и лабораторией клеточных технологий ФГБУ НМИЦ РК, врач-трансфузиолог, дерматовенеролог, специалист в области клеточных технологий

**Гриднева Ирина Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. физической культуры и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», врач лечебной физкультуры и спортивной медицины

**Еремущин Михаил Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием лечебной физкультуры и клинической биомеханики ФГБУ НМИЦ РК. ORCID: 0000-0002-3452-8706

**Зернова Маргарита Александровна** – инструктор – методист по лечебной физкультуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

**Каспаров Борис Сергеевич** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по амбулаторной помощи, зав. клин.-диагностическим отд.-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0003-0341-3823

**Ковлен Денис Викторович** – д-р мед. наук, доц. каф. курортологии и физиотерапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0001-6773-9713

**Кондратьева Кристина Орхановна** – мед. психолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

**Кончугова Татьяна Венедиктовна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. преформированных физических факторов ФГБУ НМИЦ РК, врач-физиотерапевт. ORCID: 0000-0003-0991-8988

**Короткова Светлана Борисовна** – д-р мед. наук, зав. каф. физической культуры и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», врач лечебной физкультуры и спортивной медицины

**Крутов Антон Андреевич** – врач-онколог клин.-диагностического отд.-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

**Обухова Ольга Аркадьевна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», врач-физиотерапевт. ORCID: 0000-0003-0197-7721

**Aleksei V. Butenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Ilmira R. Gil'mutdinova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology

**Irina V. Gridneva** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University

**Mihail A. Eremushkin** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology. ORCID: 0000-0002-3452-8706

**Margarita A. Zernova** – Coach, Petrov National Medical Research Center of Oncology

**Boris S. Kasparov** – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0341-3823

**Denis V. Kovlen** – D. Sci. (Med.), Branch of Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0001-6773-9713

**Kristina O. Kondrat'eva** – psychologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology

**Tatiana V. Konchugova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology. ORCID: 0000-0003-0991-8988

**Svetlana B. Korotkova** – D. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University

**Anton A. Krutov** – Oncologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology

**Olga A. Obukhova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0197-7721

8480/3	коллоидная
8333/3	фетальная
8144/3	кишечного типа
<b>Минимально-инвазивная аденокарцинома</b>	
8250/2	немуцинозная
8250/3	муцинозная
<b>Преинвазивные опухоли</b>	
8250/0	Атипичная аденоматозная гиперплазия
<i>Аденокарцинома in situ</i>	
8410/2	немуцинозная
8253/2	муцинозная
8070/3	<i>Плоскоклеточный рак</i>
8071/3	ороговевающий
8072/3	неороговевающий
8083/3	базалоидный
<b>Преинвазивные опухоли</b>	
8070/2	Плоскоклеточная карцинома in situ
<b>Нейроэндокринные опухоли</b>	
8041/3	Мелкоклеточный рак
8045/3	Комбинированный мелкоклеточный рак
8013/3	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
8013/3	Комбинированная крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
<b>Карциноидные опухоли</b>	
8240/3	Типичный карциноид
8249/3	Атипичный карциноид
8040/0	Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная гиперплазия
8012/3	Крупноклеточная карцинома
8022/3	Плеоморфная карцинома
8032/3	Веретенчатая карцинома
8031/3	Гигантоклеточная карцинома
8980/3	Карциносаркома
8972/3	Легочная бластома
<b>Другие неклассифицируемые опухоли</b>	
8082/3	Лимфоэпителиомоподобная карцинома
8023/3	NUТ-карцинома
<i>Опухоли по типу опухолей слюнных желез</i>	
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8200/3	Аденокისტозный рак
8562/3	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
8940/0	Плеоморфная аденома

### Клинико-анатомическая классификация

**Центральный РЛ** локализуется в бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном, субсегментарном). По направлению роста различают экзофитный (эндобронхиальный) рак, при котором опухоль растет в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак, при котором опухоль растет преимущественно в толщу легочной паренхимы; разветвленный рак с муфтообразным перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов, а также опухоли со смешанным характером роста с преобладанием того или иного компонента [1, 2].

**Периферический РЛ** локализуется в периферических отделах легкого.

Различают узловую форму опухоли, пневмониеподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста [1, 2].

### Стадирование

Для определения стадии РЛ используется 8-е издание (2017 г.) Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (tumor, nodus и metastasis) [6, 7]; табл. 1.

#### T – первичная опухоль;

**Tx** – первичная опухоль не может быть оценена, или опухоль верифицирована путем обнаружения злокачественных клеток в мокроте или лавже, при этом опухоль не визуализируется при бронхоскопии;

**T0** – первичная опухоль не определяется;

**Tis** – карцинома in situ;

**T1** – опухоль достигает 30 мм в диаметре или менее в наибольшем измерении, окружена легочной паренхимой или висцеральной плеврой, нет признаков инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (это значит, что опухоль не расположена в главном бронхе);

**T1mi** – минимально-инвазивная аденокарцинома;

**T1a** – опухоль 10 мм в диаметре или менее в наибольшем измерении;

**T1b** – опухоль от 10 до 20 мм в диаметре в наибольшем измерении;

**T1c** – опухоль от 20 до 30 мм в диаметре в наибольшем измерении;

**T2** – опухоль от 31 до 50 мм в диаметре в наибольшем измерении или опухоль в сочетании с вовлечением главного бронха, независимо от расстояния до карины, но без ее поражения; с поражением висцеральной плеврой; с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который располагается в прикорневых отделах, вовлекает часть или все легкое;

**T2a** – опухоль от 31 до 40 мм в диаметре в наибольшем измерении или опухоль, размер которой не может быть определен (например, если опухоль неотделима от ателектаза);

**T2b** – опухоль от 41 до 50 мм в диаметре в наибольшем измерении;

**T3** – опухоль от 51 до 70 мм в диаметре в наибольшем измерении или прямая инвазия в грудную стенку (включая париетальную плевро и опухоли верхней борозды), диафрагмальный нерв, париетальный перикард, а также метастатические узлы (узел) в той же доле;

**T4** – опухоль более 70 мм в диаметре в наибольшем измерении или поражение диафрагмы, средостения, сердца, крупных сосудов, трахеи, возвратного гортанного нерва, пищевода, тела позвонка, бифуркации трахеи, висцерального перикарда, а также метастатические узлы (узел) в других ипсилатеральных долях;

#### N – вовлечение регионарных лимфатических узлов (ЛУ);

**Nx** – невозможно дать оценку регионарных ЛУ;

**N0** – нет метастазов в регионарных ЛУ;

**N1** – метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных корневых ЛУ или метастазы во внутрилегочных ЛУ, включая прямое поражение ЛУ;

### Информация об авторах / Information about the authors

**Пономаренко Геннадий Николаевич** – д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта», зав. каф. курортологии и физиотерапии ФГБВО ВО «ВМА им. С.М. Кирова», засл. деят. науки РФ

**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», доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-4305-6691

**Степанова Александра Михайловна** – канд. мед. наук, зам. дир. по науке, зав. отд.-нием реабилитации частного многопрофильного лечебно-диагностического центра «Восстановление»

**Хуламханова Марина Муратовна** – врач-физиотерапевт, врач-онколог отд.-ния реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Gennadii N. Ponomarenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Albrecht Federal Scientific Center for Rehabilitation of Disabled People, Branch of Kirov Military Medical Academy

**Tatiana Iu. Semiglazova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-4305-6691

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

**Marina M. Khulamkhanova** – Psychiatrist, oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**N2** – метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/или субкаринальных ЛУ;

**N3** – метастазы в контралатеральных медиастинальных, контралатеральных корневых, ипсилатеральных или контралатеральных любых лестничных или надключичных ЛУ;

**M** – отдаленные метастазы;

**M0** – нет отдаленных метастазов;

**M1** – отдаленные метастазы есть;

**M1a** – опухолевые узлы в контралатеральном легком, опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардиальный выпот;

**M1b** – одиночный отдаленный опухолевый узел;

**M1c** – множественные внелегочные метастазы в одном или нескольких органах.

Для уточнения локализации отдаленного метастатического очага (**M**) применяют дополнительную градацию:

ADP – почки;

BRA – головной мозг (ГМ);

HEP – печень;

LUM – ЛУ;

MAR – костный мозг;

OSS – кости;

OTH – другие;

PER – брюшная полость;

PLE – плевра;

PUL – легкое;

SADP – надпочечники;

SKI – кожа.

При клинической оценке распространенности опухолевого процесса перед символами TNM ставится «с», а при патогистологической классификации – «р». Требования к определению категории rT, rN, rM аналогичны таковым для категории cT, cN, cM. Символ rN может быть оценен при исследовании не менее 6 ЛУ, 3 из которых средостенные, из них 1 – бифуркационный.

Для мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) также применяется упрощенная классификация по степени распространенности: локализованная форма и распространенная форма. Локализованная форма характеризуется распространенностью опухолевого процесса в одном легком и сре-

Таблица 1. Стадирование РЛ по Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2017)  
Table 1. Staging of lung cancer (LC) according to the TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition, 2017)

Стадия	T	N	M
Окультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi, T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a–c, T2a,b T3	N1	M0
		N0	M0
IIIA	T1a–c, T2a,b T3 T4	N2	M0
		N1	M0
		N0, N1	M0
IIIB	T1a–c, T2a,b T3, T4	N3	M0
		N2	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Любая T	Любое N	M1
IVA	Любая T	Любое N	M1a,b
IVB	Любая T	Любое N	M1c

достении, в пределах гемиторакса и возможностью облучения одним полем.

### 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические симптомы опухолевого поражения могут сочетаться с симптомами сопутствующих осложнений. Первичные симптомы – кашель, одышка, боль в груди, кровохарканье, общие симптомы – слабость, утомляемость, снижение аппетита. К клиническим проявлениям относятся также паранеопластические синдромы. Возможно и бессимптомное течение РЛ.

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

**Критерии установления диагноза:** при наличии результатов комплексного обследования по оценке распространенности опухолевого процесса и морфологической верификации диагноз РЛ считается доказанным. Если в силу каких-либо обстоятельств провести верификацию диагноза не представляется возможным, то на основании клинкорентгенологической картины, по решению консилиума, может быть определена тактика лечения.

### 2.1. Жалобы и анамнез

Выраженность клинической симптоматики при РЛ зависит от клинкоранатомической формы новообразования, его гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани [1].

**Кашель** при центральном РЛ у большинства пациентов сухой, временами надсадный. С нарастанием обтурации бронха кашель может сопровождаться мокротой слизисто-гнояного характера.

**Кровохарканье** может проявляться в виде прожилок алой крови в мокроте или в виде диффузно окрашенной мокроты.

**Одышка** выражена тем ярче, чем крупнее просвет пораженного бронха при центральном раке, или ее выраженность зависит от размера периферической опухоли, т.е. степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных венозных стволов, бронхов и трахеи.

**Боль** в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения может быть обусловлена локализацией новообразования в плевральной зоне легкого, особенно при прорастании опухолью плевры и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектаза легкого с признаками обтурационного пневмонита.

При наличии периферического рака верхушки легкого может наблюдаться симптомокомплекс, описанный Панкостом (H. Pancoast) в 1924 г. (боль в участке плечевого сустава и плеча, атрофия мышц предплечья, синдром Горнера). Рентгенологическими особенностями этой формы считают локализацию опухолевого узла в области верхушки, сравнительно быстрое прорастание в плевру, деструкцию I, II ребер, а иногда и поперечных отростков позвонков.

**Синдром сдавления верхней полой вены** (цианоз, отек лица, шеи, верхних конечностей, развитые подкожные венозные коллатерали на туловище) наиболее характерен для МРЛ, при котором часто наблюдается массивное поражение ЛУ средостения и, как следствие, сдавление верхней полой вены.

Перечисленные симптомы и синдромы **не патогномичны** для РЛ и могут иметь место при неопухолевыми легочной и общесоматической внелегочной патологии. Так, кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе легкого и декомпенсированной кардиальной патологии, одышка – при хронической обструктивной болезни легких, боли в грудной клетке – при воспалительных плевритах, радику-

литах, межреберной невралгии, кашель – при простудных, вирусных инфекциях, туберкулезе и гнойных процессах в легких, а симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

У некоторых пациентов выявляются **паранеопластические синдромы**, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдромы секреции адренокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина).

РЛ может сопровождаться тромбозом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями. Нередко проявляется остеоартропатией (синдромом Мари-Бамберга), заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голени и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей (синдроме «барабанных палочек») [1]. При периферическом раке верхушки легкого возможно появление синдрома Бернара-Горнера (птоза, миоза, энтофтальма) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы [2].

Возможно бессимптомное развитие заболевания, при котором оно становится случайной рентгенологической находкой.

- При сборе анамнеза у всех пациентов **рекомендуется** обращать внимание на стаж курения и количество потребляемых сигарет, профессиональные вредности для верификации диагноза и определения адекватной лечебной тактики [1–3].

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

## 2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуются** тщательный физикальный осмотр у всех пациентов, включающий пальпацию шейно-надключичных зон, оценка нутритивного статуса для верификации диагноза [1, 2].  
**УУР С (УДД 5).**

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** в целях дифференциальной диагностики на этапе установки диагноза и в целях оценки эффективности лечения определять уровень следующих онкомаркеров (в зависимости от гистологической структуры РЛ):
  - нейронспецифической енолазы при МРЛ [1];
  - растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen) в крови;
  - CYFRA 21-1 в крови, антигена аденогенных типов рака СА-125 в крови при аденокарциноме [8];
  - CYFRA 21-1 и антигена плоскоклеточной карциномы в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке [8].**УУР С (УДД 5).**
- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на РЛ проводить развернутый клинический и биохимический анализы крови (включая следующие показатели: глюкоза, креатинин, общий билирубин, альбумин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), исследование свертывающей системы крови (включая оценку активированного частичного тромбопластинового времени, фибриноген, международное нормализованное отношение, протромбиновое время), общий анализ мочи на наличие системной воспалительной реакции и определение уровня ее выраженности, установление функционального статуса кроветворной, гемостатической, детоксикационной и выделительной систем [8, 9].  
**УУР С (УДД 5).**

- При выявлении неплюскоклеточного (в том числе диморфного) рака **рекомендуется** проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *EGFR* (18–21-й экзоны), *BRAF V600E* в биопсийном (операционном) материале (в том числе цитологическое); молекулярно-генетического исследования транслокации генов *ALK* и *ROS1* (в том числе иммуногистохимическим методом). При отрицательных или неизвестных данных о наличии мутаций гена *EGFR* или транслокаций гена *ALK* следует проводить тестирование для определения экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом (показано для неплюскоклеточного и плюскоклеточного немелкоклеточного РЛ – НМРЛ и только на гистологическом материале). Исследования требуются для прогноза и определения тактики лечения болезни [8, 10].

### УУР С (УДД 5).

**Комментарии:** в настоящее время выделено несколько биомаркеров, которые помогают выделить подгруппу пациентов со значимым ответом на определенную терапию. Данные биомаркеры включают *ALK*, *ROS1*-транслокацию генов, *EGFR* (18–21-й экзоны), *BRAF V600E*-активирующие мутации и *PD-L1*-экспрессию. Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправданно и в случае плюскоклеточного рака или при затруднении (при малом количестве материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых пациентов [8, 10].

- При выявлении неплюскоклеточного (в том числе диморфного) рака при отсутствии возможности проведения молекулярно-генетического исследования в биопсийном (операционном) материале (в том числе цитологическом) **рекомендовано** исследование свободно циркулирующей опухолевой ДНК плазмы крови в целях детектирования мутаций в генах *EGFR* [9, 174].

### УУР С (УДД 5).

**Комментарии:** исследование свободно циркулирующей опухолевой ДНК плазмы крови (или жидкостная биопсия) не рекомендуется проводить вместо молекулярно-генетического исследования биопсийного материала. Для исследования мутаций с использованием жидкостной биопсии характерны высокая чувствительность и низкая специфичность, обусловленная незначительным и нестабильным количеством циркулирующей опухолевой ДНК. В соответствии с исследованиями вероятность ложноотрицательного результата при проведении жидкостной биопсии по сравнению с традиционной может составлять до 30% [175–178]. Несмотря на указанные ограничения жидкостной биопсии, исследование рекомендуется для выявления мутаций гена *EGFR* и определения эффективности таргетной терапии в двух случаях: 1) при неоперабельном раке, когда тканевый образец недоступен для молекулярно-генетического исследования; 2) когда невозможно провести молекулярно-генетическое исследование по тканевому образцу ввиду его низкого качества или количества [174].

- При проведении молекулярно-генетического исследования **рекомендуется** проводить анализ мутаций гена *EGFR* как в отношении распространенных генетических нарушений (делеции в 19-м экзоне; точечной замены p.L858R в 21-м экзоне), так и в отношении менее распространенных генетических нарушений в 18–21-м экзонах (в частности, вставки в 19-м экзоне, а также точечные замены p.L861Q, p.G719X, p.S768I) [179–183].

### УУР С (УДД 5).

**Комментарии:** в гене *EGFR* описаны генетические нарушения, ассоциированные как с потенциальной эффективностью ингибиторов *EGFR*, так и с резистентностью к ингибиторам *EGFR*. В случае использования высокопроизводительного секвенирования могут быть обнаружены дополнительные мутации гена *EGFR*, значимость которых в отношении назначения таргетной терапии может быть неопределенной. Таким образом, результаты молекулярно-генетического исследования мутаций гена *EGFR* должны включать информацию о том, какое именно генетическое нарушение обнаружено.

- Молекулярно-генетическое исследование неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) рака может быть **рекомендовано** в целях определения амплификаций гена *MET*, мутаций пропуска 14-го экзона гена *MET*, мутаций гена *ERBB2*, перестройки *RET*, а также анализа мутационной нагрузки [184] для назначения экспериментальной терапии в рамках клинических исследований.

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** мутационная нагрузка исследуется с помощью высокопроизводительного секвенирования. На сегодняшний день нет консенсуса в отношении методологических стандартов измерения мутационной нагрузки. В рамках разных клинических исследований, в которых изучалась эффективность иммунотерапии (ИТ) в зависимости от мутационной нагрузки пациентов, использовались различные методики измерения мутационной нагрузки, которые варьировались в отношении как набора генов, анализируемых в рамках высокопроизводительного секвенирования, так и методов фильтрации генетических вариантов, биоинформатического анализа данных, требований к биологическому образцу, пригодному к тестированию и т.д. [185, 186]. На сегодняшний день отсутствуют исследования, демонстрирующие преимущество одного метода перед другими, в отношении эффективности выбора группы пациентов, отвечающих на ИТ [187, 188]. Исследование мутационной нагрузки должно проводиться в лаборатории, использующей либо референсную методологию измерения мутационной нагрузки, продемонстрировавшую корреляцию с эффективностью ИТ в рамках рандомизированных клинических исследований, либо апробированную методологию, продемонстрировавшую корреляцию с референсным методом [189–194].

- При необходимости возможно использовать таргетное секвенирование как метод молекулярного профилирования РЛ для тестирования биомаркеров с учетом текущей доступности лекарственных препаратов направленного действия [236, 237].

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** с целью оптимизации подходов к таргетному секвенированию кандидатами на тестирование биомаркеров методом секвенирования нового поколения следует считать никогда не куривших или мало куривших пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ при наличии показаний к проведению лекарственного лечения.

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования Визуализация

- **Рекомендуется** проведение стандартной рентгенографии органов грудной клетки всем пациентам при подозрении на РЛ по клиническим данным (клинические симптомы) [8, 9]. УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от уровня выше верхней апертуры до уровня окончания реберных синусов (включая надпочечники) всем пациентам с подозрением на РЛ по данным рентгенографии органов грудной полости или при невозможности исключить РЛ на основе клинического обследования при отсутствии изменений на рентгенограммах [8, 9, 195].

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** КТ является основной методикой визуализации для оценки патологических изменений, установленных при рентгенографии. При КТ могут быть выявлены изменения, не видимые на обзорных рентгенограммах, имеющих важное значение для определения тактики лечения пациентов с РЛ. При локализации изменений в области средостения и корней легких, а также при необходимости дифференциальной диагностики выявленных изменений целесообразно применять КТ-исследование с внутривенным болюсным контрастированием.

При центральном расположении опухоли КТ позволяет выявить изменения в бронхах до развития воспаления лег-

ких и формирования обтурационного ателектаза. В сравнении с фибробронхоскопией точность КТ выше при периферически расположенных образованиях и ниже – при поверхностных эндобронхиальных опухолях.

Периферическая опухоль может иметь вид одиночного очага разной плотности, полости распада или участка инфильтрации некруглой формы (пневмониеподобная форма рака). Реже на этапе первичной диагностики выявляют опухоль, которая врастает в грудную стенку (кортикоплевральная форма), средостение (медиастинальная форма), верхнюю апертуру (опухоль Панкоста) или представляет собой очаговую диссеминацию в легком.

В зависимости от плотности очаг периферического рака может быть солидного типа, частично солидного типа или очагом по типу «матового стекла». Сольдный очаг чаще имеет бугристые и/или лучистые контуры, стенки дренирующего бронха утолщены, висцеральная плевра втянута в опухоль и локально утолщена.

Для дифференциальной диагностики с доброкачественными гранулемами (туберкулема) может иметь значение накопление контраста в опухоли (при динамической КТ и КТ-перфузии).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) как метод диагностики солидных очагов оценивается неоднозначно, особенно в странах с высоким бременем туберкулеза. Очаг по типу «матового стекла» характерен для аденокарциномы со стелюющим ростом, в том числе *in situ*. Очаги по типу «матового стекла» увеличиваются медленнее солидных очагов. При ПЭТ с [<sup>18</sup>F] фтордезоксиглюкозой (ФДГ) такие очаги отличаются низким уровнем накопления изотопа. Субсолидный очаг имеет центральный солидный компонент и периферическую зону «матового стекла». Сольдная часть очага ассоциируется с инвазивным ростом и имеет значение для определения прогноза и оценки T-стадии опухолевого роста.

- **Рекомендуется** для определения стадии (распространенности) опухолевого процесса при РЛ применять следующие методы визуализации:

1. Для оценки первичной опухоли в грудной полости – проведение КТ с внутривенным контрастированием органов грудной клетки от уровня выше верхней апертуры до уровня окончания реберных синусов (включая печень и надпочечники) [195–197];

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** при невозможности проведения КТ органов грудной клетки (неисправность оборудования и прочее) или при невозможности применения внутривенного контрастирования (тяжелая аллергическая реакция на йодсодержащие контрастные средства в анамнезе, отсутствие автоматического шприца-инжектора и прочее) возможно выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной полости при наличии оборудования и подготовленных специалистов.

2. Для оценки регионарных ЛУ (N) и выявления отдаленных метастазов (M) проведение совмещенной ПЭТ всего тела с опухолетропными радиофармпрепаратами [196, 198, 199].

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** совмещенная ПЭТ всего тела с опухолетропными радиофармпрепаратами – [<sup>18</sup>F]ФДГ – в целом является более эффективным исследованием в сравнении с ультразвуковым исследованием (УЗИ), КТ и МРТ в выявлении распространенности опухолевого процесса, в том числе в выявлении метастазов в ЛУ, солидных органах, костях и костном мозге, серозных оболочках. Применение ПЭТ/КТ-<sup>18</sup>F]ФДГ позволяет у 1/3 пациентов изменить стадию опухолевого процесса. Совмещенное ПЭТ/КТ-<sup>18</sup>F]ФДГ-исследование не позволяет достоверно выявлять метастазы в головном мозге (ГМ), что определяет необходимость применения МРТ или КТ с внутривенным контрастированием. При невозможности выполнения ПЭТ/КТ-<sup>18</sup>F]ФДГ это исследование может быть заменено КТ с внутривенным контрастированием области живота и таза в сочетании со сцинтиграфией позиционной костей.

3. Для выявления метастазов РЛ в ГМ – проведение МРТ ГМ с внутривенным контрастированием [197, 200].

УУР С (УДД 5).

**Комментарии:** внутривенное контрастирование достоверно повышает чувствительность метода в выявлении очагов метастазов в ГМ, особенно небольшого размера. При невозможности проведения МРТ исследование может быть заменено на КТ ГМ с внутривенным контрастированием.

- **Рекомендуется** при динамическом наблюдении пациента после хирургического, лучевого и лекарственного лечения РЛ проведение КТ органов грудной клетки, в том числе при наличии показаний, с внутривенным контрастированием [8, 9].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** применение низкодозной КТ (НДКТ) органов грудной клетки для скрининга РЛ в группах риска [200–203].

УУР А (УДД 1).

**Комментарии:** ряд проспективных рандомизированных исследований показал, что применение НДКТ в группах риска по РЛ с частотой 1 раз в год приводит к снижению смертности от этого заболевания в популяции на 20% и более [200–202]. Группы риска включают пациентов в возрасте 55–80 лет, курящих в настоящее время (индекс курения – 30 пачка/лет) или бросивших курить не более 15 лет назад.

Программа скрининга РЛ предусматривает 3 основных этапа: 1) организационно-методический (информирование населения, выявление групп риска, составление плана графика обследований, ведение картотеки и пр.); 2) диагностический (проведение диагностического теста в соответствии с международными и отечественными рекомендациями и стандартами, с учетом региональных особенностей системы здравоохранения); 3) онкологический (возможность дообследования или наблюдения пациентов с выявленной при НДКТ патологией в легких в условиях специализированной онкологической медицинской помощи).

Возможность реализации программы НДКТ-скрининга РЛ определяется региональными возможностями системы здравоохранения, в том числе технологическими, организационными, географическими, экономическими и пр. При ограниченных ресурсах внедрение такой формы скрининга нецелесообразно.

Популяционный скрининг РЛ с использованием НДКТ не должен применяться для пациентов без доказанных факторов риска, в частности для лиц старше 80 и младше 55 лет, с меньшей интенсивностью курения, а также с хроническими заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких, профессиональные заболевания, хронические инфекции, в частности туберкулез, и прочие), поскольку эффективность скрининга для этих групп населения не доказана.

Рентгенографию органов грудной клетки не следует проводить для популяционного скрининга РЛ, поскольку проведенные проспективные рандомизированные исследования не выявили достоверного снижения смертности от РЛ при использовании этой методики. При этом рентгенография по-прежнему является основной методикой первичного выявления РЛ при проведении диагностического исследования по клиническим показаниям.

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на РЛ проведение бронхологического исследования (фибробронхоскопии) при центральном расположении опухолевого узла в легком или периферическом расположении новообразования, но с наличием «дренирующего» бронха с целью оценки локализации, распространенности опухолевого процесса и получения материала для патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала (в том числе цитологического исследования) [1, 2].

УУР С (УДД 5).

**Комментарии:** бронхологическое исследование относится к основным и обязательным методам диагностики РЛ. Оно позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить границы ее распространения, косвенно судить об увеличении ЛУ корня легкого и средостения, но и провести биопсию для гистологического исследования, получить материал (браш-биоптаты, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева) для цитологического изучения, т.е. морфологически подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли.

В последние годы все шире используются диагностические аппараты, объединяющие в себе возможности рентгеноэндоскопии, эндосонографии и флуоресцентной эндоскопии. Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки считается бронхоскопия аутофлуоресцентная, которая основана на эффекте аутофлуоресценции и при которой регистрируется концентрация в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов [1, 2].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на РЛ проведение трансторакальной биопсии под рентгенологическим или ультразвуковым контролем периферического образования в легком, если совокупность результатов перечисленных выше методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. В случае неэффективности или альтернативы трансторакальной биопсии для верификации диагноза может быть использована торакоскопия [8, 9] или трансбронхиальная или транспищеводная биопсия под ультразвуковой навигацией EUS/EBUS (ультразвуковая навигация для проведения малоинвазивной манипуляции) в случаях прилегания первичной опухоли к стенке трахеи, пищевода или перибронхиального роста.

УУР С (УДД 5).

- Проведение трансбронхиальной или трансэзофагеальной пункции (EBUS/EUS), медиастиноскопии, торакоскопии [8, 9] **рекомендуется** пациентам при подозрении на метастатическое поражение ЛУ средостения (N2–3) для оценки распространенности процесса.

УУР С (УДД 5).

**Комментарии:** после интраоперационной торакоскопической ревизии и срочного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала в зависимости от клинической ситуации операцию завершают удалением адекватного объема легочной ткани, а при злокачественном процессе дополняют ее медиастиальной лимфаденэктомией.

Диагностическую видеоторакоскопию проводят:

- при отсутствии результатов бронхологического и/или других исследований для получения морфологического материала из ЛУ средостения или первичной опухоли у неоперабельных пациентов;
- с целью дифференциальной диагностики медиастиальной формы РЛ и опухоли переднего средостения (в случае неинформативности трансторакальной биопсии);
- при экссудативном плеврите неясной этиологии;
- с целью стадирования РЛ;
- при метастазах опухоли в легком и по плевре (при невозможности применения малоинвазивных методов диагностики).

- Всем пациентам с подозрением на РЛ **рекомендуется** УЗИ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для уточнения распространенности заболевания [8, 9].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с подозрением на РЛ **рекомендуется** УЗИ шейно-надключичных зон для уточнения распространенности заболевания [8, 9].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом РЛ **рекомендуется** выполнение остеосцинтиграфии для уточнения распространенности заболевания и для контроля эф-

фективности лечения при невозможности проведения ПЭТ/КТ-<sup>[18F]</sup>ФДГ всего тела [8, 9].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** выполнение электрокардиографии всем пациентам с подозрением на РЛ для выявления сопутствующей патологии [8, 9].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** при подготовке пациента к хирургическому, лучевому и лекарственному лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, исследование функции внешнего дыхания, скинтиграфию легких, ультразвуковую доплерографию сосудов шеи и нижних конечностей, эзофагогастроуденоскопию, консультации кардиолога, эндокринолога, невролога и т.п. [8, 9].

УУР С (УДД 5).

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

#### 3.1. Лечение пациентов с НМРЛ

Один из основных методов лечения РЛ – хирургический. Возможность выполнения и объем операции определяются распространенностью опухолевого процесса (критерий Т и N), гистологической формой опухоли и функциональным состоянием пациента.

При карциноидных опухолях хирургический метод является основным. Карциноидные опухоли, особенно их типичные формы, характеризуются менее агрессивным местным инфильтративным ростом и отдаленным метастазированием, чем другие (чаще встречающиеся) формы НМРЛ – плоскоклеточный и железистый рак. Карциноиды развиваются чаще в крупных бронхах 1, 2 и 3-го порядка и характеризуются преимущественно экзофитным, внутрипросветным ростом, без распространения опухоли по стенке бронха, что чаще позволяет выполнить органосохраняющую радикальную операцию в объеме лоб-, билобэктомии с использованием резекции и реконструкции бронхов и трахеи или изолированную радикальную резекцию бронхов, трахеи и ее бифуркации с сохранением функции всего легкого. Эндоскопическое, эндобронхиальное удаление карциноидных опухолей может быть проведено у пациентов без прорастания опухоли всей стенки бронха, у которых по тем или иным причинам нельзя провести радикальную резекцию легкого и бронха открытым способом или через торакоскопический доступ. При обследовании до операции всегда сложно установить истинную глубину поражения опухолью стенки бронха [14].

##### 3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIA, IIIB (T3N2) стадиями заболевания

Пациенты с 0–IIA стадиями НМРЛ считаются операбельными, с IIIB (T3N2) – **потенциально операбельными (при возможности R0-резекции)** с учетом функциональных показателей [1, 2].

• Пациентам с НМРЛ **рекомендуется** хирургическое лечение с целью повышения выживаемости при условии соблюдения требований к радикальной операции (R0-резекция) и функциональной операбельности. При планировании операции в объеме пневмонэктомии следует обсудить возможные варианты терапии на мультидисциплинарном консилиуме с участием пациента. [8, 9].

УУР С (УДД 5).

**Комментарии:** стандартный объем операции включает анатомическую резекцию легкого (лоб- и билобэктомия) с интраторакальной медиастиальной лимфодиссекцией.

Торакоскопические операции при клинической форме РЛ I стадии могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами [15, 16].

#### 2.5. Иные диагностические исследования

• **Рекомендуется** для уточнения морфологической формы РЛ (аденокарцинома или плоскоклеточный рак) проведение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов или иммуноцитохимического исследования с моноклональными антителами [8, 9, 11].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** при проведении патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканевой удаленного опухолевого препарата отражать в заключении следующие параметры для верификации диагноза:

1) состояние краев резекции;

2) гистологическое строение опухоли;

3) pT;

4) pN (с указанием локализации, общего числа исследованных и пораженных ЛУ) [12, 13].

УУР С (УДД 5).

• **Не рекомендуются** адъювантная химиотерапия (ХТ) и ЛТ пациентам с I стадией заболевания (кроме IV стадии высокого риска) [8].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам группы высокого риска с IV стадией (вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, возраст моложе 75 лет) **рекомендуется** адъювантная ХТ с целью повышения выживаемости данных пациентов [18].

УУР А (УДД 1).

• Пациентам с распространенностью заболевания cT1–2N0 в случае невозможности проведения хирургического лечения с целью повышения выживаемости данных пациентов **рекомендуется** дистанционная лучевая стереотаксическая гиподифракционная терапия по радикальной программе (высокодозированное облучение). Возможные режимы фракционирования: 7,5 Гр 8 Фр – ультрацентральные опухоли\*; 12 Гр 5 Фр – центральные опухоли; 20 Гр 3 Фр – периферические опухоли [269, 270].

\*При облучении ультрацентрических опухолей (планируемый целевой объем примыкает к проксимальной части бронхиального дерева, пищеводу или трахее или накладывается на них), возможно, целесообразно использовать схему со стандартным фракционированием [8, 9, 17, 30].

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** лечение проводится с использованием методов контроля дыхания.

• Пациентам со II стадией НМРЛ **рекомендуется** проведение адъювантной лекарственной противоопухолевой терапии в целях повышения показателей выживаемости (табл. 3). Предоперационное противоопухолевое лечение данной группе пациентов **не рекомендуется** в связи с отсутствием доказательств влияния этого лечения на их выживаемость [18–21].

УУР А (УДД 1).

• Пациентам со II стадией НМРЛ в случае невозможности проведения хирургического лечения **рекомендуется** ХТ, или ЛТ, или химиолучевая терапия (ХЛТ) с целью повышения выживаемости данных пациентов [8, 9, 17].

УУР С (УДД 5).

• Неoadъювантная ХТ (2–4 курса) **рекомендуется** операбельным пациентам с IIIA стадией со статусом ЛУ N2 и операбельной IIIB (T3N2) стадией, доказанной по данным патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала или ПЭТ/КТ, в качестве этапа комбинированного лечения [24].

УУР А (УДД 2).

**Таблица 2. Рекомендуемые схемы комбинированной лекарственной терапии при проведении неoadъювантной ХТ НМРЛ**  
**Table 2. The recommended combination drug therapy regimens during neoadjuvant chemotherapy for non-small cell LC (CT for NSCLC)**

Препарат	Схема лечения	УУР	УДД
Гемцитабин** + цисплатин**	1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1 и 8-й дни цикла 80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [25–27]	A	1
Винорелбин** + цисплатин**	30 мг/м <sup>2</sup> в/в (максимум 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1 и 8-й дни цикла 80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [20, 27]	A	1
*Паклитаксел** + карбоплатин** AUC-5	175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла В/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [27, 28]	A	1
Доцетаксел** + карбоплатин** AUC-6	75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла В/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [27, 29]	A	1
Доцетаксел** + цисплатин**	75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [29]	A	2

Здесь и в табл. 3–5, 7: фактическая доза карбоплатина\*\* рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения.  
**Примечание.** AUC – площадь под фармакологической кривой «концентрация–время».

**Таблица 3. Рекомендуемые схемы лекарственной терапии при проведении адъювантной терапии НМРЛ**  
**Table 3. Recommended drug regimens for adjuvant therapy of NSCLC**

Препарат	Схема лечения	УУР	УДД
Винорелбин** + цисплатин**	25–30 мг/м <sup>2</sup> в 1 и 8-й дни цикла 75–80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [9]	C	5
*Этопозид** + цисплатин**	100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1, 2 и 3-й дни цикла 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла Цикл – 28 дней; до 4 циклов [20, 31]	A	2
*Паклитаксел** + карбоплатин** AUC-6	200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла В/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [25, 28]	A	2
Гемцитабин** + карбоплатин AUC-5	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1 и 8-й дни цикла В/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [25]	C	4
Пеметрексед** + цисплатин** с премедикацией фолиевой кислотой** и цианокобаламином** для уменьшения токсичности	500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла, до 4 циклов Фолиевая кислота** внутрь по 350–1000 мкг (в среднем 400 мг) как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом**. Цианокобаламин** (витамин В <sub>12</sub> ) в дозе 1000 мкг внутримышечно в период за 7 дней до начала лечебного цикла (только неплюскоклеточный НМРЛ) [32] Цикл – 21 день	A	2
Осимертиниб**	80 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до 3 лет или развития непереносимой токсичности [204]	A	2
Атезолизумаб**	1200 мг 1 раз в 3 нед, 840 мг 1 раз в 2 нед или 1680 мг 1 раз в 4 нед в виде в/в инфузии в течение не менее 12 мес [231, 240]	C	4

**Примечание.** После завершения 1–4 курсов платиносодержащей ХТ пациентам с положительной экспрессией PD-L1 в 1% опухолевых клетках или больше рекомендуется поддерживающая ИТ атезолизумабом.

**Комментарий:** операцию рекомендуется выполнять через 3–8 нед с момента последнего введения химиопрепаратов.

**Рекомендации по применению схем комбинированной лекарственной терапии для неoadъювантного лечения больных НМРЛ представлены в табл. 2.**

• Адъювантная ХТ **рекомендуется** пациентам во всех случаях N+ при отсутствии противопоказаний с целью повышения выживаемости данных пациентов [23].  
 УУР С (УДД 5).

• Пациентам с IV–IIIА стадией при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21-й экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) 3-го поколения – осимертинибом\*\* (L01XE ингибитор протеинкиназы) с целью улучшения безрецидивной выживаемости у данных пациентов. Таргетная терапия может быть начата после адъювантной ХТ (до 26 нед после операции) или вместо адъювантной ХТ (до 10 нед после операции) [204].  
 УУР А (УДД 2).

• Пациенты с IIIА–IIIВ (Т3N2) стадией считаются потенциально операбельными, им рекомендуется комбинированное лечение с применением ХТ (хирургическое вмешательство + адъювантная ХТ) с целью повышения выживаемости данных пациентов [23]. После завершения 1–4 курсов платиносодержащей ХТ пациентам с положительной экспрессии PD-L1 в 1% опухолевых клеток или больше **рекомендуется** поддерживающая ИТ атезолизумабом\*\*. Препарат назначается в виде внутривенной (в/в) инфузии в дозе 1200 мг 1 раз в 3 нед, 840 мг 1 раз в 2 нед или 1680 мг 1 раз в 4 нед в течение не менее 12 мес, или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности [231, 240].  
 УУР С (УДД 4).

**Комментарий:** при выявлении положительной экспрессии PD-L1 поддерживающая терапия атезолизумабом\*\* после адъювантной ХТ позволяет увеличить безрецидивную выживаемость у пациентов.

**Рекомендации по применению схем лекарственной терапии для адъювантного лечения больных НМРЛ представлены в табл. 3.**

• С учетом функционального состояния пациента НМРЛ при нерадикальной операции (R+) и/или N2 статусе ЛУ с выходом опухоли за пределы капсулы **рекомендуется** ХЛТ (последовательный вариант) до суммарной очаговой дозы (СОД) 54 Гр в режиме стандартного фракционирования [8, 9].  
 УУР С (УДД 5).

Пациентам после радикального хирургического лечения с локорегиональным рецидивом в случае неоперабельности или функциональной непереносимости хирургического вмешательства в отдельных случаях может быть проведение ХЛТ по радикальной программе.

• При исходно нерезектабельной опухоли у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы ESOG, Приложение Г3) при IIIА стадии заболевания на I этапе **рекомендуется** одновременная ХЛТ; у пациентов с оценкой 2 балла по шкале ESOG предпочтительнее последовательное использование 2 методов в целях повышения выживаемости данных пациентов [22]. Рекомендуемые подходы к проведению ХЛТ описаны в разделе 3.1.2.

УУР А (УДД 1).  
 • Пациентам с IIIА стадией заболевания, завершившим радикальный курс ХЛТ и не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), **рекомендуется** поддерживающая ИТ \*дурвалумабом\*\* с целью улучшения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у этих пациентов. Препарат назначается в дозе 10 мг/кг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 2 нед либо в дозе 1500 мг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 4 нед в течение не менее 12 мес, или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности [40, 241].  
 УУР В (УДД 2).

**3.1.2. Принципы лечения пациентов с IIIВ–IIIС стадией заболевания**

• Стадии IIIВ, кроме потенциально операбельной (Т3N2), и IIIС являются неоперабельными, для данной категории

**Таблица 4. Рекомендуемые режимы ХТ для лечения IIIA, IIIB и IIIC стадий НМРЛ в комбинации с ЛТ**  
Table 4. The recommended CT regimens in combination with radiation therapy (RT) for stage IIIA, IIIB and IIIC NSCLC

Препарат	Схема лечения	УУР	УДД
*Паклитаксел** + карбоплатин** AUC-5	200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день курса В/в капельно в 1-й день курса 3-4 курса; интервал – 3 нед [35]	В	2
Пеметрексед** + цисплатин** или карбоплатин** AUC-5	500 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день курса 75 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ) [36, 37]	В	2
Этопозид** + цисплатин**	50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-5-й и 29-33-й дни 50 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 29, 36-й дни одновременно с ЛТ [33, 38]	В	2
*Паклитаксел** + карбоплатин** AUC-2	50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15-й дни В/в капельно в 1, 8, 15-й дни одновременно с ЛТ (*паклитаксел** 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин** AUC-6 в/в капельно в 1-й день, интервал 3 нед) [39]	В	2

**Примечание.** Рекомендуется 3-4 курса ХТ перед ЛТ либо 2-4 курса одновременно с ХТ.

пациентов **рекомендуется** проведение одновременная или последовательная ХЛТ с планируемой СОД не менее 60 Гр с поддерживающей ИТ дурвалумабом в качестве основного метода лечения [22, 33].

УУР А (УДД 2).

**Комментарии:** планируемая СОД должна составлять 60 Гр ± 10%. Одновременная ХЛТ дает лучшие результаты по сравнению с последовательной у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии, однако она более токсична и рекомендуется только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (0-1 балл по шкале ECOG) [34]. При состоянии, оцениваемом в 2 балла по шкале ECOG, рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Порядок методов лечения определяется индивидуально на основании клинических показаний и противопоказаний.

**Дистанционная ЛТ**

**Первичная опухоль и пораженные ЛУ**

Конформная ЛТ: разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, СОД 60±10% Гр (КТ, ПЭТ).

Предпочтительнее применение интенсивно-модулированной ЛТ (IMRT) и с использованием методик контроля за актом дыхания (при наличии технических возможностей).

• **Не рекомендуется** проведение индукционной ХТ, так как подход не позволяет достичь преимуществ в эффективности над стандартной ХЛТ [205].

**Комментарий:** индукционную ХТ следует рассмотреть для уменьшения объема опухолевой массы, при значительных размерах опухоли и невозможности достижения запланированных параметров облучения.

• **Не рекомендуется** проведение консолидирующей ХТ после ХЛТ в связи с отсутствием преимуществ по выживаемости без прогрессирования [206].

**Рекомендации по применению режимов комбинированной платинсодержащей ХТ для лечения пациентов с III стадией НМРЛ в комбинации с ЛТ представлены в табл. 4.**

**При одновременной ХЛТ используются схемы ХТ, представленные в табл. 4.**

• После завершения ХЛТ пациентам, не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольную КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), **рекомендуется** поддерживающая ИТ дурвалумабом\*\* [40] с целью улучшения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у этих пациентов. Препарат назначается в дозе 10 мг/кг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 2 нед либо в дозе 1500 мг в виде

**Таблица 5. Активные режимы 1-й линии комбинированной платинсодержащей ХТ НМРЛ IV стадии**  
Table 5. The active regimens for first-line platinum-based combined CT in patients with stage IV NSCLC

Препарат	Схема лечения	Источник
Этопозид** + цисплатин**	100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1, 2, 3-й дни 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед	[50]
Этопозид** + карбоплатин** AUC-5	100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-3-й дни В/в в 1-й день каждые 3 нед	[51, 52]
Винорелбин** + цисплатин**	25-30 мг/м <sup>2</sup> в/в (или 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1 и 8-й дни 75-80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед	[29, 53]
*Паклитаксел** + карбоплатин** AUC-5-6 ± бевацизумаб**	175-200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день В/в в 1-й день каждые 3 нед 15 мг/кг 1 раз в 3 нед до прогрессирования только при аденокарциноме	[54]
Гемцитабин** + цисплатин**	1000-1250 мг/м <sup>2</sup> в 1 и 8-й дни 80 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед	[53, 55]
Гемцитабин** + карбоплатин** AUC-5	1000 мг/м <sup>2</sup> в 1 и 8-й дни В/в в 1-й день каждые 3 нед	[56]
Пеметрексед** + цисплатин** (или карбоплатин** AUC-5) с премедикацией фолатом и цианокобаламином**	500 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед. Фолиевая кислота** по 350-1000 мкг, в среднем 400 мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом и цианокобаламином** (витамин В <sub>12</sub> ) в дозе 1000 мкг внутримышечно в период за 7 дней до начала лечебного цикла. 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед до прогрессирования (только при аденокарциноме)	[57, 58]

**Примечание.** Комбинация пеметрекседа\*\* с цисплатином\*\* у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ в метаанализе показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином\*\* [59].

**Таблица 6. Монохимиотерапия при НМРЛ**  
Table 6. Monochemotherapy for NSCLC

Препарат	Схема лечения	Источник
Винорелбин**	25-30 мг/м <sup>2</sup> в/в (или 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед	-
Гемцитабин**	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед или 1250 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1 и 8-й дни каждые 2 нед 1000-1250 мг/м <sup>2</sup> в 1 и 8-й дни каждые 3 нед	[68, 69]
Доцетаксел**	75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед	[70, 71]
Пеметрексед** с фолиевой кислотой** и цианокобаламином** для уменьшения токсичности	500 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед. Фолиевая кислота** по 350-1000 мкг, в среднем 400 мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом. Цианокобаламин** (витамин В <sub>12</sub> ) в дозе 1000 мкг внутримышечно в период за 7 дней до начала лечебного цикла (при неплоскоклеточном НМРЛ)	[72]

60-минутной в/в инфузии каждые 4 нед в течение не менее 12 мес, или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности [40, 241].

УУР А (УДД 2).

**Комментарии:** рекомендуется проведение КТ органов грудной клетки без контрастирования и УЗИ брюшной полости, возможно УЗИ шейно-надключичных ЛУ. КТ/МРТ ГМ следует выполнять при наличии жалоб пациента и клинических показаний. ПЭТ/КТ-исследование как единственный метод для идентификации новых очагов после завершения ХЛТ не рекомендовано в связи с воспалительными изменениями вследствие ХЛТ, проявляющимися в увеличении поглощения ФДГ.

• При противопоказаниях к химиолучевому лечению **рекомендуется** проводить системную терапию (см. раздел 3.1.3), включая ХТ, молекулярно-направленное лечение, иммунотерапию с целью повышения выживаемости данных пациентов [8, 9].

УУР С (УДД 5).

Таблица 7. Иммуно- и иммунохимиотерапия в 1-й линии лечения НМРЛ Table 7. Immunotherapy and immunochemotherapy as first-line treatment for NSCLC		
Препарат	Схема лечения	Источник
Пембролизумаб**	200 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 3 нед 400 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 6 нед Для пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций с экспрессией PD-L1 в 50% опухолевых клеток и больше Длительно (до 2 лет)	[76]
Пембролизумаб**	200 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 3 нед 400 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 6 нед Для пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций с экспрессией PD-L1 в 1% опухолевых клеток и больше Длительно (до 2 лет)	[77]
Атезолизумаб**	1200 мг в/в каждые 3 нед 840 мг в/в каждые 2 нед 1680 мг в/в каждые 4 нед Для пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 в 50% опухолевых клеток и больше или в 10% иммунных клеток и больше	[90, 215–217] <sup>1</sup>
Пембролизумаб** + пеметрексед** + цисплатин** (карбоплатин** AUC-5)	200 мг 1 раз в 3 нед/400 мг 1 раз в 6 нед 500 мг/м <sup>2</sup> 75 мг/м <sup>2</sup> В/в капельно 1 раз в 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** и пеметрекседом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (пембролизумабом** – до 2 лет) Только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций	[78, 271]
Пембролизумаб** + #паклитаксел** + карбоплатин** AUC-6	200 мг 1 раз в 3 нед/400 мг 1 раз в 6 нед 200 мг/м <sup>2</sup> AUC-6 (расчет точной дозы см. выше) В/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (до 2 лет) При плоскоклеточном НМРЛ	[79, 271]
Атезолизумаб** + #паклитаксел** + карбоплатин** + бевацизумаб**	1200 мг 200 мг/м <sup>2</sup> (175 мг/м <sup>2</sup> для пациентов-азиатов) AUC-6 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса В дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом** и бевацизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). При клинической необходимости перед началом терапии атезолизумабом** пациенты с геномной опухолевой мутацией <i>EGFR</i> или <i>ALK</i> должны получить таргетную терапию	[56]
#Ниволумаб** + #ипилиумаб**	3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед 1 мг/кг 1 раз в 6 нед Продолжительность двойной ИТ – до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет	[218]
Ниволумаб** + ипилиумаб** + ХТ	360 мг 1 раз в 3 нед 1 мг/кг 1 раз в 6 нед 1 раз в 3 нед 2 цикла При плоскоклеточном НМРЛ – #паклитаксел** 200 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин** AUC-6 в/в капельно 1 раз в 3 нед; при неплоскоклеточном НМРЛ – пеметрексед** 500 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин** 75 мг/м <sup>2</sup> (карбоплатин** AUC-5 или -6) в/в капельно 1 раз в 3 нед Продолжительность двойной ИТ – до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет	[219]

### 3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания

- **Рекомендуется** проводить противоопухолевую лекарственную терапию. Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества и эффективный контроль за симптомами болезни. Раннее начало противоопухолевой терапии, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни [8, 9].  
УУР С (УДД 5).
- Пациентам с IV стадией **рекомендуется** назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов (см. табл. 5) [41, 42].  
УУР С (УДД 5).
- При выявлении активирующих мутаций гена *EGFR* (18–21-й экзоны) или транслокаций *ALK*, *ROS1*, мутации *BRAF* **рекомендуется** назначение таргетной терапии [41–49] (см. раздел 3.1.3.5).  
УУР С (УДД 5).
- При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений **рекомендуется** ХТ, химиоиммунотерапия или ИТ в зависимости от ряда клинических и лабораторных параметров, в некоторых случаях с учетом уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками (см. раздел 3.1.3.1) [9].  
УУР С (УДД 5).

- Лечение пациентов без драйверных молекулярно-генетических нарушений в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1* и *BRAF* при наличии драйверных молекулярно-генетических нарушений в генах *MET*, *ERBB2*, *RET*, *NTRK* или при высокой мутационной нагрузке **рекомендуется** проводить в рамках текущих клинических исследований соответствующей таргетной терапии или ИТ [207–214].  
УУР С (УДД 5).

#### 3.1.3.1. ХТ 1-й линии

**Рекомендации по применению активных режимов 1-й линии комбинированной платиносодержащей ХТ для лечения пациентов с IV стадией НМРЛ представлены в табл. 5.**

- Всем пациентам с IV стадией НМРЛ без активирующих мутаций в состоянии, оцениваемом в 0–1 балл по шкале ECOG или 2 балла в связи с симптомами опухолевого процесса (см. Приложение Г3), при отсутствии противопоказаний **рекомендуется** проведение комбинированной платиносодержащей ХТ (режимы представлены в табл. 5) [60–62].  
УУР А (УДД 1).

**Комментарии:** *рекомендуется 4 курса ХТ при контроле роста опухоли (стабилизации, полном или частичном регрессе); число курсов может быть увеличено до 6 при нарастающем объективном эффекте и удовлетворительной переносимости [63]. При неплоскоклеточном РЛ при от-*

<sup>1</sup>Официальная инструкция по применению препарата Тецентрик. Версия 7 ГРЛС. Режим доступа: [https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche\\_russia/ru\\_RU/Instructions/Tecentric\\_2021\\_08\\_31.pdf](https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/Tecentric_2021_08_31.pdf)

сутствии признаков прогрессирования заболевания после 4–6 курсов лечения возможна поддерживающая терапия пеметрекседом\*\*, или бевацизумабом\*\*, или их комбинацией, если эти препараты входили в схему 1-й линии лечения. Рекомендуется для контроля эффективности лечения проводить обследование с использованием методов объективной визуализации (КТ, рентгенографии, МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфии костей скелета) до начала лечения, после каждого 2 курсов ХТ в сроки около 2 нед от 1-го дня четного курса и далее 1 раз в 6–12 нед с учетом клинических показаний. Представляется целесообразным применять тот же метод оценки, что и до начала лечения.

• **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения монокимиотерапии для лечения пациентов старше 65 лет или пациентов, состояние которых оценивается в 2 балла по шкале ECOG (см. Приложение Г3); в качестве минимального варианта лечения рассматривается терапия:

1) **\*этопозидом\*\*** в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 14–21 дня с повторением циклов каждые 28 дней [52, 64, 272]; УУР С (УДД 5);

2) **винорелбином\*\*** (прием внутрь или в/в), **пеметрекседом\*\*** (при неплоскоклеточном НМРЛ), **доцетакселом\*\***, **гемицитабином\*\*** (табл. 6), или **монокимиотерапия пембролизумабом\*\*** при уровне экспрессии PD-L1 >50% [43], а также при PD-L1 >1%, если ХТ непереносима, или **комбинация этих препаратов с препаратами платины** (предпочтительно с **карбоплатином\*\***) [65–67].

УУР А (УДД 2).

• **Рекомендуется** в случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначать бифосфонаты или деносуабы\*\* (оптимально) в целях уменьшения болевого синдрома у пациентов [67, 73, 74].

УУР В (УДД 2).

• **Рекомендуется** при угрозе перелома либо с обезболивающей целью максимально ранняя паллиативная ЛТ на область симптомного метастатического поражения костей [75].

УУР А (УДД 1).

### 3.1.3.2. Иммуноterapia

Новым направлением в лекарственном лечении пациентов с диссеминированным НМРЛ стала терапия ингибиторами контрольных точек иммунного надзора.

**Рекомендации по применению режимов дозирования лекарственных препаратов, назначаемых в рамках ИТ и ХТ, для лечения пациентов с НМРЛ представлены в табл. 7.**

• Пациентам в качестве ИТ 1-й линии при отсутствии мутаций в генах *EGFR* или транслокации *ALK/ROS1* при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 в 50% опухолевых клеток и больше **рекомендуется** пембролизумабом\*\* [77, 220].

УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** пембролизумабом\*\* назначается в дозе 200 мг в/в, введение 30 мин каждые 3 нед или пембролизумабом\*\* 400 мг каждые 6 нед, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии [77, 220].

• При непереносимости платиносодержащей ХТ в качестве ИТ 1-й линии при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 в 1% опухолевых клеток и больше при отсутствии мутаций в генах *EGFR* или транслокации *ALK/ROS1* **рекомендуется:**

• пембролизумабом\*\* в дозе 200 мг в/в, введение 30 мин каждые 3 нед [77]

УУР А (УДД 2); или

• пембролизумабом\*\* в дозе 400 мг каждые 6 нед, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии [220].

УУР С (УДД 4).

• **Рекомендуется** назначение атезолизумаба\*\* в качестве ИТ 1-й линии у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (50% опухолевых клеток и больше или 10% иммунных клеток и

больше) с отсутствием мутаций в генах *EGFR* или транслокации *ALK/ROS1* при распространенном НМРЛ [215, 216]. УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** атезолизумабом\*\* назначается в одной из следующих доз [90, 215–217]:

- 1200 мг в/в каждые 3 нед;
- 840 мг в/в каждые 2 нед;
- 1680 мг в/в каждые 4 нед.

• **Рекомендуется** комбинация ИТ с ХТ пациентам с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 в одном из двух режимов:

• пембролизумабом\*\* 200 мг 1 раз в 3 нед/400 мг 1 раз в 6 нед + пеметрекседом\*\* 500 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> (при непереносимости цисплатина\*\* – карбоплатин\*\* АUC-5, фактическая доза которого рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения): в/в капельно 1 раз в 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом\*\* и пеметрекседом\*\* до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций) [81, 271];

• атезолизумабом\*\* 1200 мг + \*паклитаксел\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> (для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин\*\* АUC-6 + бевацизумабом\*\* 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом\*\* и бевацизумабом\*\* в прежних дозах до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). Перед началом применения данной комбинации пациенты с установленной геномной мутацией *EGFR* или *ALK* должны получить таргетную терапию [80].

УУР В (УДД 2).

• Пациентам с распространенным плоскоклеточным РЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть **рекомендована** комбинация ИТ с ХТ в следующем режиме: пембролизумабом\*\* 200 мг 1 раз в 3 нед/400 мг 1 раз в 6 нед + \*паклитаксел\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + карбоплатин\*\* АUC-6 (расчет точной дозы см. выше) в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом\*\* до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [79, 271].

УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** повторное назначение препаратов этого класса возможно во 2 и 3-й линиях, если 1-я линия ИТ была завершена без признаков прогрессирования опухоли и/или без явлений непереносимой токсичности. Лечение проводится непрерывно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

• **Рекомендуется** двойная ИТ (\*ниволумабом\*\* + \*ипилимумабом\*\*) у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 (\*ниволумабом\*\* 3 мг/кг капельно 1 раз в 2 нед + \*ипилимумабом\*\* 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности максимально до 2 лет) и/или двойная ИТ (ниволумабом\*\* + ипилимуабом\*\*) в сочетании с двумя циклами ХТ пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 [218].

УУР А (УДД 2).

• **Рекомендуется** двойная ИТ: ниволумабом\*\* (360 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед) + ипилимуабом\*\* (1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед) в сочетании с 2 циклами двухкомпонентной ХТ на основе препаратов платины (при плоскоклеточном НМРЛ – \*паклитаксел\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин\*\* АUC-6 в/в капельно 1 раз в 3 нед, всего 2 цикла; для неплоскоклеточного НМРЛ – пеметрекседом\*\* 500 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> (или карбоплатин\*\* АUC-5 или -6) в/в капельно

<sup>2</sup>Официальная инструкция по применению препарата Тецентрик. Версия 7 ГРЛС. Режим доступа: [https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche\\_russia/ru\\_RU/Instructions/Tecentric\\_2021\\_08\\_31.pdf](https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/Tecentric_2021_08_31.pdf)

1 раз в 3 нед, всего 2 цикла) до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет [219].

УУР А (УДД 2).

### 3.1.3.3. Лекарственная терапия 2-й линии

ХТ 2-й линии может уменьшать выраженность симптомов РЛ и увеличивать продолжительность жизни отдельных пациентов. Вторая линия ХТ применяется только при прогрессировании опухолевого процесса у пациентов. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное влияние на качество жизни пациента с учетом сопутствующих заболеваний [82].

• После 1-й линии ХТ **рекомендуется** ИТ моноклональными антителами к PD-L1, если они не назначались в 1-й линии: ниволумабом\*\* [83, 84], или атезолизумабом\*\* [85] (независимо от уровня PD-L1), или пембролизумабом\*\* при экспрессии PD-L1 в 1% опухолевых клеток и больше [86]. Эффективность данных моноклональных антител возрастает (по сравнению с ХТ) с увеличением уровня экспрессии PD-L1 [87].

УУР А (УДД 2).

• **Рекомендуется** ниволумаб\*\* пациентам с плоскоклеточным и неплюскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 (в том числе и с неизвестным статусом PD-L1) в виде 60- или 30-минутной инфузии в одном из трех дозовых режимов [83, 84, 88, 89]:

- 3 мг/кг каждые 2 нед;
- 240 мг каждые 2 нед;
- 480 мг каждые 4 нед.

УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** можно менять режим дозирования и интервал введения ниволумаба\*\* с 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед на 480 мг 1 раз в 4 нед и наоборот следующим образом:

- если пациент получал ниволумаб\*\* в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед, то первую дозу 480 мг нужно вводить через 2 нед и далее продолжить лечение в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед;
- если пациент получал ниволумаб\*\* в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед, то первую дозу 3 мг/кг или 240 мг нужно вводить через 4 нед и далее продолжить лечение в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед.

• **Рекомендуется** у пациентов с плоскоклеточным и неплюскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в 1% опухолевых клеток и больше:

- пембролизумаб\*\* в дозе 200 мг каждые 3 нед, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии [86, 76].

УУР А (УДД 2); или

- пембролизумаб\*\* в дозе 400 мг каждые 6 нед, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии [220].

УУР С (УДД 4).

• Атезолизумаб\*\* **рекомендуется** для лечения пациентов с плоскоклеточным и неплюскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 в одном из трех дозовых режимов:

- 1200 мг в/в каждые 3 нед;
- 840 мг в/в каждые 2 нед;
- 1680 мг в/в каждые 4 нед [85, 90, 217].

УУР С (УДД 4) [90].

**Комментарий:** при отсутствии прямых сравнительных исследований по данным показателям режимы лечения считаются клинически равноэффективными.

• В лечении пациентов с НМРЛ после прогрессирования заболевания на предшествующей ХТ 1-й линии на основе препаратов платины (без предшествующей ИТ или с предшествующей) **рекомендуется** комбинированная терапия рамудирумабом\*\* и доцетакселом\*\* вплоть до прогрессирования заболевания в следующем режиме: рамудирумаб\*\* в дозе 10 мг/кг в/в + доцетаксел\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла [223, 232].

УУР А (УДД 2).

• Терапия 2-й линии нинтеданибом в сочетании с доцетакселом пациентам с аденокарциномой после ХТ и/или

ИТ **рекомендована** в следующем режиме: доцетаксел\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + нинтеданиб\*\* по 200 мг 2 раза в сутки во 2–21-й дни; цикл – 21 день. Данный вариант лечения обладает клинически значимой эффективностью и приемлемым профилем безопасности [92].

УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** в отдельных случаях после отмены доцетаксела\*\* из-за побочных эффектов только в случае объективного ответа или стабилизации болезни возможно продолжить лечение нинтеданибом\*\* (до прогрессирования).

• **Рекомендуется** назначение комбинаций с препаратами платины пациентам в общем удовлетворительном состоянии (0–1 балл по шкале ECOG, см. Приложение Г3) при исчерпанных возможностях таргетного лечения при известных активирующих мутациях, без активирующих мутаций и при длительном интервале без прогрессирования после 1-й платиносодержащей линии лечения [8, 9].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** монотерапия пеметрекседом\*\*, или доцетакселом\*\*, или гемцитабинном\*\*, или винорелбином\*\*, или ИТ ослабленным пациентам (в состоянии, оцениваемом в 2 балла по шкале ECOG) от клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в 1-й линии для достижения ремиссии и продления жизни [70, 72, 93].

УУР С (УДД 4).

### 3.1.3.4. Лекарственная терапия 3-й и последующих линий

• Назначение 3-й и последующих линий терапии **рекомендуется** пациентам в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) при наличии не использованных ранее вместе опций терапии с принципиально другим механизмом противоопухолевого эффекта для достижения ремиссии и продления жизни [8, 9].

УУР С (УДД 5).

• У пациентов с аденокарциномой с прогрессированием на ХТ 1 и 2-й линий ИТ может быть назначен доцетаксел\*\* (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом\*\* в следующем режиме: доцетаксел\*\* по 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + нинтеданиб\*\* по 200 мг 2 раза в сутки во 2–21-й дни; цикл – 21 день [221].

УУР С (УДД 4).

• В лечении пациентов с НМРЛ после прогрессирования заболевания на одной линии ХТ на основе препаратов платины (с предшествующей ИТ) возможно назначение комбинированной терапии рамудирумабом\*\* и доцетакселом\*\* вплоть до прогрессирования заболевания в следующем режиме: рамудирумаб\*\* по 10 мг/кг в/в + доцетаксел\*\* по 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла [223, 232].

УУР А (УДД 2).

• **Рекомендуется** эрлотиниб\*\* (150 мг/сут) или афатиниб\*\* (40 мг/сут) пациентам без активирующих мутаций в гене EGFR, если имеются противопоказания к ИТ и ХТ для достижения ремиссии и продления жизни [91, 94–99].

УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** необходимо отметить, что клиническая эффективность этих лекарственных препаратов у данной группы пациентов ниже, чем ИТ и ХТ.

### 3.1.3.5. Молекулярно-направленная терапия: EGFR+, ALK/ROSI+, BRAF+

**Рекомендации по применению таргетных лекарственных препаратов для лечения пациентов с НМРЛ представлены в табл. 8.**

• Молекулярно-направленная терапия **рекомендуется** всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень, для применения с целью достижения максимальной эффективности [97].

УУР А (УДД 3).

• **Рекомендуется** непрерывное проведение молекулярно-направленной (таргетной) терапии до появления клинических признаков прогрессирования процесса, однако при локальном прогрессировании (олигометастатический

Таблица 8. Таргетные препараты для лечения пациентов с НМРЛ Table 8. Targeted drug therapy for patients with NSCLC		
Препарат	Схема лечения	Источник
Гефитиниб**	250 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене <i>EGFR</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности	[100]
Эрлотиниб**	150 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене <i>EGFR</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности	[43]
Афатиниб**	40 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене <i>EGFR</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности	[44]
Осимертиниб**	80 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене <i>EGFR</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности	[45]
Рамуцизумаб**	10 мг/кг в/в каждые 2 нед в комбинации с эрлотинибом** в дозе 150 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций <i>EGFR</i> до прогрессирования или непереносимой токсичности	[222]
Бевацизумаб**	15 мг/кг в/в каждые 3 нед в комбинации с эрлотинибом** в дозе 150 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций <i>EGFR</i> до прогрессирования или непереносимой токсичности	[224]
Кризотиниб**	По 250 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, длительно, при транслокации <i>ALK</i> и <i>ROS1</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности в 1-й линии терапии	[46]
Церитиниб**	450 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации <i>ALK</i> ) в 1-й линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом** или при ее непереносимости	[47, 101]
Алектиниб**	По 600 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации <i>ALK</i> ) в 1-й линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости, длительно	[48]
Лорлатиниб	По 100 мг внутрь 1 раз в сутки в течение длительного времени, при прогрессировании заболевания на фоне терапии алектинибом или церитинибом в 1-й линии терапии либо после применения кризотиниба и как минимум еще одного ингибитора киназы анапластической лимфомы <i>ALK</i> ( <i>L01X</i> ингибитор протеинкиназы)	[229, 230]
Ингибиторы серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF)/ Ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы (МЕК) дабрафениб** и траметиниб** ( <i>L01X</i> ингибитор протеинкиназы)	По 150 мг 2 раза в сутки внутрь и 2 мг/сут внутрь соответственно. Оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации <i>BRAF</i> V600E)	[49]

процесс, например в ГМ или любых других органах) рекомендуется продолжение лечения ингибиторами протеинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или на весь объем ГМ) или хирургическое удаление солитарного очага с целью достижения максимального эффекта [8, 9].

- УУР В (УДД 5).
- Рекомендуется регулярный контроль эффективности лечения пациентов с применением молекулярно-направленной терапии – 1 раз в 2–3 мес или по клиническим показаниям [102–104]. Увеличение интервала обследования возможно при значительном превышении медианы длительности интервала без прогрессирования, по данным международных клинических исследований. УУР В (УДД 2).
- Пациентам с мутациями гена *EGFR* в 19 или 21-м экзонах в качестве терапии 1-й линии **рекомендуются** ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) *EGFR*: гефитиниб\*\* [104], эрлотиниб\*\* [274], афатиниб\*\* [105] или осимертиниб\*\* [106]. УУР А (УДД 1).

**Комментарии:** афатиниб\*\* и осимертиниб\*\* являются препаратами выбора при редких мутациях в гене *EGFR*. При выявлении мутации *EGFR* (экзоны 19 и 21) назначение осимертиниба в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с гефитинибом\*\* и эрлотинибом\*\* [107].

При выявлении мутации в гене *EGFR* в 19-м (*del19*) экзоне назначение афатиниба\*\* в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с ХТ [45].

- Исследование фармакокинетического профиля афатиниба\*\* показало отсутствие связи коррекции дозы афатиниба\*\* с полом, расой, весом и наличием почечной недостаточности [238]. Анализ результатов исследований LUX Lung-3 и LUX Lung-6 показал, что площадь поверхности тела (ППТ) меньше 1,8 м<sup>2</sup> ассоциирована с большей частотой редукции исходной дозы из-за токсичности. Можно предположить, что у пациентов с ППТ < 1,8 м<sup>2</sup>

возможно использование стартовой дозы афатиниба\*\* – 30 мг, что снизит риск нежелательных явлений без потери эффективности [239].

- Рекомендуется пациентам с ППТ < 1,8 м<sup>2</sup> назначать афатиниб\*\* в стартовой дозе 30 мг [239]. УУР С (УДД 5).

**Комментарии:** при выявлении мутации *EGFR* (в 19, 21-м экзонах) назначение комбинированных режимов бевацизумаба\*\*/рамуцизумаба\*\* с эрлотинибом\*\* позволяет увеличить время до прогрессирования заболевания по сравнению с монотерапией эрлотинибом\*\*, без преимущества по общей выживаемости [222, 224].

Если мутация в гене *EGFR* выявлена после начала 1-й линии противоопухолевой нетаргетной терапии, такую терапию рекомендуется завершить (при эффективности провести до 4 курсов) и перейти на ИТК *EGFR*, не дожидаясь прогрессирования.

- При системном прогрессировании опухолевого процесса с мутацией в гене *EGFR* на фоне 1-й линии таргетной терапии **рекомендуется** оценить возможность ребиопсии или исследования плазмы с целью уточнения механизма резистентности для определения дальнейшей тактики лечения [108, 109]. УУР С (УДД 4).
- При выявлении мутации *EGFR* T790M всем пациентам **рекомендуется** назначение осимертиниба\*\* с целью достижения максимального эффекта и увеличения продолжительности жизни [45, 106]. УУР А (УДД 2).

**Комментарии:** в качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба\*\*, а также при отсутствии мутации T790M) рекомендуется проведение ХТ с включением платиносодержащих дуплетов (см. 1-ю линию ХТ) или химиоиммунотерапии: атезолизумаб\*\* (1200 мг) + паклитаксел\*\* (200 мг/м<sup>2</sup>, для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин\*\* АUC-6 (фак-

тическая доза карбоплатина\*\* рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения) + бевацизумаб\*\* (15 мг/кг) в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом\*\* и бевацизумабом\*\* в прежних дозах до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [41, 42].

У пациентов с активирующими мутациями EGFR назначение во 2-й линии ингибиторов контрольных точек моноклональных антител не увеличивает общую выживаемость по сравнению с доцетакселом\*\*, однако эти данные получены при подгрупповом анализе, включавшем небольшое число пациентов; ИТ анти-PD-1-препаратами не уступает монотерапии доцетакселом\*\* по эффективности и имеет преимущества по переносимости в этой подгруппе. Таким образом, моноклональные антитела могут быть рекомендованы для 3 и 4-й линий терапии.

- При выявлении транслокации ALK в опухоли в качестве 1-й линии лечения НМРЛ **рекомендуется** один из трех препаратов: алектиниб\*\*, или церитиниб\*\*, или кризотиниб\*\*. Лечение проводится до клинического прогрессирования или развития непереносимой токсичности [9, 47–49, 99, 110]:
  - кризотиниб\*\* по 250 мг 2 раза в сутки внутрь;
  - алектиниб\*\* по 600 мг 2 раза в сутки внутрь;
  - церитиниб\*\* 450 мг внутрь.

УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** при выявлении мутации ALK назначение алектиниба\*\* в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с кризотинибом\*\* [225]. При выявлении транслокации ALK после начала 1-й линии противоопухолевой нетаргетной терапии такую терапию рекомендовано завершить (при эффективности провести до 4 курсов) и перейти на таргетную терапию.

- Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом\*\* **рекомендуется** 2-я линия таргетной терапии церитинибом\*\* или алектинибом\*\* [9, 47, 48, 235].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии алектинибом\*\* или церитинибом\*\* в 1-й линии лечения **рекомендуется** 2-я линия таргетной терапии лорлатинибом [229, 230].

УУР С (УДД 4).

- Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом\*\* и как минимум еще одного ингибитора киназы анапластической лимфомы ALK **рекомендуется** 3-я линия таргетной терапии лорлатинибом [229, 230].

УУР С (УДД 4).

**Комментарий:** при невозможности своевременного назначения ингибиторов протеинкиназ ALK 2 или 3-го поколения показана ХТ.

Если в 1-й линии лечения применялся церитиниб\*\*, при невозможности своевременного назначения ингибитора протеинкиназ ALK 3-го поколения, показаны ХТ или алектиниб\*\*.

Если в 1-й линии лечения применялся алектиниб\*\*, при невозможности своевременного назначения ингибитора протеинкиназ ALK 3-го поколения, показана ХТ или церитиниб\*\*. Если в 1-й линии лечения применялся лорлатиниб, показаны ХТ, алектиниб\*\* или церитиниб\*\*.

- **Рекомендуется** таргетная терапия кризотинибом\*\* при выявлении транслокации в гене ROS1 [8, 111–113].

УУР С (УДД 4).

- При прогрессировании на таргетной терапии кризотинибом\*\* **рекомендуется** платиносодержащая ХТ [8, 9] или таргетная терапия ингибиторами протеинкиназы (ROS1-ингибиторами последующих поколений) [229].

УУР С (УДД 5).

- При мутации BRAF V600E **рекомендуется** режим 1-й линии терапии – комбинация ингибиторов протеинкиназы (BRAf/MEK-ингибиторов): дабрафениба\*\* по 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно и траметиниба\*\* по

2 мг/сут внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или развития непереносимой токсичности [114, 115].

УУР В (УДД 3).

- При выявлении мутации BRAF V600E после начала 1-й линии ХТ целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании **рекомендуется** соответствующая таргетная терапия [116, 117].

УУР С (УДД 4).

**Комментарий:** в отдельных случаях при невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR в опухоли или в плазме как при аденокарциноме, так и плоскоклеточном РЛ может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия эрлотинибом\*\* по 150 мг/сут внутрь ежедневно длительно (до прогрессирования или непереносимой токсичности)\*\* [96] или <sup>3</sup>афатинибом\*\* по 40 мг/сут внутрь ежедневно длительно (до прогрессирования или непереносимой токсичности)\*\* [94–99].

- При эффективности/стабилизации **рекомендуется** продолжение лечения до клинического прогрессирования.

### 3.1.3.6. Лечение при метастазировании в ГМ

Появление метастазов в ГМ – это частое проявление прогрессирования РЛ, в основном аденокарциномы (до 30%) [38, 63, 72, 118, 119].

- **Рекомендуется** локальное лечение пациентов при выявлении в ГМ единичных метастазов без выраженных клинических проявлений: оперативное удаление и/или стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия [119, 121].

УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем ГМ улучшает интракраниальный контроль [122].

- При множественном церебральном метастатическом поражении **рекомендуется** ЛТ на весь объем ГМ [123].

УУР А (УДД 2).

- При бессимптомном метастатическом поражении вещества ГМ у пациентов с высоким (больше 50%) уровнем экспрессии PD-L1 в 1-й линии терапии **рекомендуется** применение моноклонального тела пембролизумаба\*\* для достижения ремиссии [8, 9].

УУР С (УДД 5).

- При бессимптомном метастатическом поражении вещества ГМ у пациентов с активирующими мутациями в гене EGFR, транслокации в генах ALK, ROS1 **рекомендуется** начинать лечение с ингибиторов протеинкиназы для увеличения выживаемости пациентов [8, 9].

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** в 1-й линии терапии осимертиниб\*\*, афатиниб\*\*, алектиниб\*\*, церитиниб\*\* обладают преимуществом в отношении частоты интракраниального ответа и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами протеинкиназ 1-го поколения при классических мутациях, однако только осимертиниб\*\*, алектиниб и церитиниб\*\* обладают преимуществом в отношении профилактики интракраниального прогрессирования по сравнению с ингибиторами протеинкиназ 1-го поколения при классических мутациях.

- При симптомных метастазах в ГМ **рекомендуется** назначение высоких доз глюкокортикостероидов (<sup>3</sup>дексаметазона\*\* до 16 мг/сут) для уменьшения отека вещества мозга; при неэффективности глюкокортикоидов в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы **не рекомендуется**; это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [124].

УУР С (УДД 5).

### Принципы лечения олигометастатического НМРЛ

Под олигометастатической болезнью понимают выявление 1 отдаленного метастаза НМРЛ (до 3 в ГМ) в процессе обследования по поводу первичного опухолевого процесса (синхронное выявление) или при динамическом наблюдении после завершения лечения (метахронное выявление).

- При синхронном выявлении **рекомендуется** оценить возможности локального воздействия на первичную

опухоль. При распространенности первичной опухоли T1–3N0–1 применяют локальные методы лечения (назначают операцию или ЛТ) как в отношении первичного очага, так и солитарных метастазов. При невозможности использования локальных методов рекомендуют лекарственную терапию, принципы которой изложены выше. При выявлении метастазов в ЛУ средостения (N2+) и их морфологическом подтверждении одним из указанных способов (путем биопсии под контролем EBUS/EUS, медиастино- и торакоскопии) пациентам **рекомендуется** проведение лекарственной противоопухолевой терапии независимо от индекса Т (см. раздел 3.1.3.) [8, 9].

**УУР С (УДД 5).**

- При метасинхронном выявлении олигометастазов и отсутствии признаков рецидива первичной опухоли **рекомендуется** проведение пациентам хирургического лечения или ЛТ (стереотаксической) в соответствии с общими принципами. Удаление солитарного метастаза может быть рекомендовано при его локализации в ГМ, надпочечнике, оперированном или противоположном легком, грудной стенке. При невозможности локального воздействия **рекомендуется** проведение лекарственного противоопухолевого лечения с учетом гистологического подтипа и молекулярно-биологических характеристик опухоли (см. раздел 3.1.3) для увеличения выживаемости пациентов [8, 9].

**УУР С (УДД 5).**

### 3.1.4. Аспекты хирургического лечения

Хирургическое лечение пациентов с РЛ в радикальном варианте подразумевает удаление органа (пневмонэктомию) или его анатомическую резекцию (билобэктомию, лобэктомию, сегментэктомию) с очагом болезни, внутрилегочными, корневыми и средостенными ЛУ (систематическую ипсилатеральную медиастинальную лимфодиссекцию). При типичных центральных карциноидных опухолях возможно проведение изолированной резекции и реконструкции бронха с полным сохранением функции легких [1, 2].

Медиастинальная лимфодиссекция (удаление клетчатки с ЛУ регионарных зон метастазирования) является обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани [1]. Цель медиастинальной лимфодиссекции – превентивное удаление клетчатки и ЛУ средостения. Операция должна выполняться острым способом, возможно применение современных коагуляционных технологий.

Стандартным объемом операции на лимфатических путях средостения следует считать систематическую медиастинальную ипсилатеральную лимфодиссекцию, выполняемую вне зависимости от объема удаления легочной паренхимы и величины ЛУ [1].

В процессе операции справа широко открывается правый отдел средостения, обнажается правая и передняя поверхность трахеи (в том числе в области бифуркации трахеи с визуализацией левого главного бронха), для этого верхняя полая вена отводится кнутри. Верхней границей является обнаженный брахиоцефальный артериальный ствол аорты, левой – правая полуокружность восходящей аорты, нижней – трахеобронхиальный угол. Следует сохранить основной ствол блуждающего нерва. Обязательно удаляется клетчатка переднего средостения и визуализируется проксимальный отдел левой брахиоцефальной вены.

Операция слева подразумевает удаление парааортальных, субаортальных, левых нижних паратрахеальных ЛУ, обнажение верхней полуокружности аорты и удаление клетчатки по ходу начальных отделов общей сонной и подключичной артерий. При наличии показаний перевязка (пересечение) связки Боталлова протока позволяет удалить претрахеальные ЛУ, выполнить частичную ревизию правой паратрахеальной области. Возможно широкое рассечение медиастинальной плевры и удаление клетчатки переднего средостения с визуализацией левой брахиоцефальной вены на всем протяжении.

Независимо от стороны операции удаляют бифуркационные, параэзофагеальные и ЛУ легочной связки соответствующих сторон.

Сверхрасширенная медиастинальная лимфодиссекция (систематическая), т.е. операция, объем которой больше описанного (стандартного), подразумевает использование трансстернального доступа с удалением паратрахеальной клетчатки справа и слева, в том числе выше слияния правой и левой брахиоцефальных вен и надключичных областей. Такая операция не может быть рекомендована к широкому применению в практике, ее целесообразность требует специального обсуждения [1].

По характеру выполнения операции подразделяют на радикальные и паллиативные. Под радикальной операцией (R0) подразумевают онкологически обоснованное удаление пораженного органа или его резекцию в пределах здоровых тканей с клетчаткой и ЛУ зон регионарного метастазирования, включая средостенные [1, 2].

Радикальность вмешательства подтверждают интраоперационно результатами срочного и планового морфологического исследований тканей по краю резекции.

Операцию считают паллиативной при микроскопическом (R1) выявлении опухолевых клеток по линии резекции бронха, сосудов, легочной ткани, дополнительно резецированных структур и органов, а также визуальной (R2) определяемой опухоли в оставшейся части легкого, органах и структурах средостения, плевре, при опухолевом плеврите или перикардите, неполном удалении метастатических внутривидных ЛУ [1, 2, 12, 15, 16, 125–127].

В последние годы широкое применение при клинической форме болезни I стадии получили анатомические резекции легкого с медиастинальной лимфодиссекцией с использованием малоинвазивных хирургических доступов. Непосредственные результаты таких вмешательств превосходят результаты торакотомических операций, а онкологические результаты не уступают результатам вмешательств с использованием открытых доступов [15, 16, 126, 127].

Рекомендации по определению объема хирургического вмешательства представлены ниже.

- Минимальным онкологически обоснованным объемом операции у пациентов **рекомендуется** считать лобэктомию, билобэктомию или пневмонэктомию с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией для увеличения выживаемости пациентов [1, 2].

**УУР С (УДД 5).**

- При периферических опухолях размером до 2 см и низких функциональных кардиореспираторных резервах **рекомендуется** выполнение пациентам анатомической сегментэктомии легкого для увеличения выживаемости пациентов [1, 2].

**УУР С (УДД 5).**

- Сублобарные резекции (атипичная резекция, сегментэктомия) пациентам **не рекомендуются** [128].

**УУР А (УДД 2).**

**Комментарии:** *исключение составляют пациенты с типичными карциноидными опухолями легких и бронхов. Биологические особенности этих редких опухолей, их преимущественно эндобронхиальный рост позволяют проводить органосохраняющие операции в объеме лобэктомии или сегментэктомии с резекцией и реконструкцией бронхов, изолированными резекциями бронхов или бифуркации трахеи с сохранением всей функционирующей ткани легких и удовлетворительными отдаленными результатами [14].*

### 3.1.5. Лекарственное противоопухолевое лечение

#### Адьювантная терапия

Адьювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни. При планировании адьювантной терапии необходимо оценить стадию заболевания, прогноз, ожидаемую пользу, наличие сопутствующих заболеваний, возможные осложнения и их влияние на качество жизни.

ни, а также учесть предпочтения пациента. Возраст сам по себе не является ограничением при отсутствии противопоказаний, связанных с наличием сопутствующих заболеваний.

При опухолях небольших размеров и отсутствии регионарных метастазов, что является прогностически благоприятным, адъювантная ХТ обладает минимальной эффективностью.

При проведении адъювантной ХТ следует использовать стандартные режимы с соблюдением оптимальной дозовой интенсивности, по возможности избегать необоснованных редукций доз препаратов, увеличения интервалов между курсами, уменьшения числа курсов.

- Адъювантную ХТ **рекомендуется** начинать не позднее 8 нед после операции при восстановлении пациента (при состоянии, оцениваемом в 0–1 балла по шкале ECOG, см. Приложение Г3) с целью повышения выживаемости данных пациентов, с использованием любых платиносодержащих комбинаций с включением химиопрепаратов 3-го поколения или «этопозид»<sup>\*\*</sup>. Всего проводится 4 цикла лечения (см. табл. 3) с целью повышения выживаемости данных пациентов. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорелбина<sup>\*\*</sup> и цисплатина<sup>\*\*</sup>, гемцитабина<sup>\*\*</sup> и цисплатина<sup>\*\*</sup>, «таклитаксела»<sup>\*\*</sup> и карбоплатина<sup>\*\*</sup> [3, 20, 25, 28, 31, 32, 204, 231].  
УУР В (УДД 2).

- При неплоскоклеточном НМРЛ **рекомендуется** применение следующего режима: пеметрексед<sup>\*\*</sup> + цисплатин<sup>\*\*</sup> с целью повышения выживаемости данных пациентов. При противопоказаниях к назначению цисплатина<sup>\*\*</sup> используется карбоплатин<sup>\*\*</sup> [8, 9].  
УУР С (УДД 5).

- При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21-й экзон) **рекомендуется** адъювантная таргетная терапия ингибитором EGFR 3-го поколения – осимертинибом<sup>\*\*</sup> (L01X ингибитор протеинкиназы) с целью улучшения безрецидивной выживаемости у данных пациентов [204].  
УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21-й экзон) адъювантная терапия осимертинибом<sup>\*\*</sup> позволяет увеличить безрецидивную выживаемость независимо от того, была ли проведена адъювантная ХТ до назначения осимертиниба<sup>\*\*</sup>, и может быть назначена как после операции, так и после проведения адъювантной ХТ [204].

- В случае невозможности проведения хирургического лечения и/или ЛТ или отказа пациента от нее паллиативную ХТ **рекомендуется** применять как самостоятельный метод (см. раздел 3.1.3) с целью улучшения качества жизни и повышения выживаемости данных пациентов [8, 9].  
УУР С (УДД 5).

### 3.1.6. Паллиативная, в том числе лучевая, и симптоматическая терапия

- Паллиативная ЛТ пациентам **рекомендуется** на любых этапах заболевания для локального контроля солитарных метастазов, для симптоматического лечения (устранения болевого синдрома, кровохарканья, обструкции) и улучшения качества жизни пациентов [8, 9].  
УУР С (УДД 5).

- При экссудативном плеврите и/или перикардите с клинически значимым ухудшением состояния пациента **рекомендуется** проведение пункции плевральной полости или пункции перикарда для симптоматического лечения и улучшения качества жизни пациентов [8, 9].  
УУР С (УДД 5).

- При легочном кровотечении **рекомендуется** рассмотреть вопрос о паллиативном хирургическом лечении; при не-

возможности его выполнения **рекомендуется** консервативная гемостатическая терапия для коррекции данного осложнения [1, 2].

УУР С (УДД 5).

- При массивном распаде опухоли, вторичной пневмонии **рекомендуется** рассмотреть вопрос о паллиативной операции для коррекции данного осложнения [1, 2].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** адекватное медикаментозное обезболивание всех пациентов с болевым синдромом для коррекции данного осложнения и улучшения качества жизни данных пациентов. Степень болевого синдрома оценивается по шкале интенсивности боли (см. Приложение Г1, Г2) [8, 9].

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** целью так называемой наилучшей поддерживающей терапии (best supportive care) является профилактика возникновения, облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

### 3.2. Лечение пациентов с МРЛ

- **Рекомендуется** лечение пациентов с МРЛ: оперативное – лишь при стадии I (IA и IB) и в отдельных случаях – при стадии II с обязательной адъювантной ХТ по следующей схеме: этопозид<sup>\*\*</sup> + цисплатин<sup>\*\*</sup> (или этопозид<sup>\*\*</sup> + карбоплатин<sup>\*\*</sup>), 4 курса с интервалом в 3–4 нед [129, 130].  
УУР С (УДД 4).

- При локализованном МРЛ (не выходящем за пределы одной половины грудной клетки) в качестве стандарта лечения пациентам **рекомендуется** ХЛТ [9].  
УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** существует 2 варианта химиолучевой терапии. Первый – это одновременное применение ХТ и ЛТ, при котором лечение начинается с ХТ по схеме этопозид<sup>\*\*</sup> + цисплатин<sup>\*\*</sup>, а ЛТ на область опухоли и средостения присоединяется не позднее 2-го курса ХТ («ранняя» ЛТ) или после 3-го («поздняя» ЛТ). Отмечено недостоверное преимущество «ранней» ЛТ над «поздней» [131]. При 2-м варианте применяют ХТ и ЛТ последовательно: проводят 2–4 курса ХТ, а после их окончания начинают ЛТ.

ЛТ проводится в дозе 2 Гр 5 дней в неделю. В объем облучения включают опухоль, пораженные ЛУ средостения, а также весь объем средостения до контралатерального корня. Надключичные области включаются в объем облучения только при наличии метастазов. СОД – 60 Гр на опухоль и 46 Гр на средостение. Возможно гиперфракционирование ЛТ – облучение 2 раза в день с интервалом 4–6 ч между фракциями по 1,5 Гр до СОД 45 Гр, которое незначительно увеличило выживаемость ценой значительного увеличения числа эзофагитов III–IV степени тяжести [132].

- При распространенной стадии МРЛ пациентам в объективном состоянии, оцениваемом в 0–2 балла (3–4 балла вследствие опухолевого процесса) по шкале ECOG, **рекомендуется** системное лекарственное лечение (табл. 9) [228].

- В случае необходимости оказания «срочной» помощи пациенту с выраженным синдромом сдавления верхней полой вены **рекомендуется** применение схемы SAV в 1-й линии лечения.

- При отсутствии противопоказаний к ИТ пациентам в объективном состоянии, оцениваемом в 0–2 балла (3–4 балла вследствие опухолевого процесса) по шкале ECOG, **рекомендуется** химиоиммунотерапия:

- этопозид<sup>\*\*</sup> + карбоплатин<sup>\*\*</sup> в комбинации с атезолизумабом<sup>\*\*</sup> и последующей поддерживающей терапией атезолизумабом<sup>\*\*</sup> [135, 217]<sup>3</sup>;

- этопозид<sup>\*\*</sup> + карбоплатин<sup>\*\*</sup> в комбинации с дурвалумабом<sup>\*\*</sup> и последующей поддерживающей терапией дурвалумабом<sup>\*\*</sup> [226–228];

<sup>3</sup>Официальная инструкция по применению препарата Тецентрик. Версия 7 ГРЛС. Режим доступа: [https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche\\_russia/ru\\_RU/Instructions/Tecentric\\_2021\\_08\\_31.pdf](https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/Tecentric_2021_08_31.pdf)

Таблица 9. Рекомендуемые режимы ХТ при МРЛ  
Table 9. The recommended CT regimens for SCLC

Режим	Схема лечения
<b>1-я линия</b>	
ЕС + атезолизумаб**	Этопозид** 100 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни, карбоплатин** АUC-5 в 1-й день, атезолизумаб** 1200 мг в 1-й день. Цикл – 21 день; до 4 циклов. Далее поддерживающая терапия атезолизумабом** 1200 мг каждые 3 нед, или 840 мг каждые 2 нед, или 1680 мг каждые 4 нед [135, 217]†.
ЕР + дурвалумаб**	Этопозид** 80–100 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни, цисплатин** 75–80 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, дурвалумаб** 1500 мг в 1-й день. Цикл – 21 день; до 4 циклов. Далее поддерживающая терапия дурвалумабом** в дозе 1500 мг каждые 4 нед [226–228]
ЕС + дурвалумаб**	Этопозид** 80–100 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни, карбоплатин** АUC-5–6 в 1-й день, дурвалумаб** 1500 мг в 1-й день. Цикл – 21 день; до 4 циклов. Далее поддерживающая терапия дурвалумабом** в дозе 1500 мг каждые 4 нед [226–228]
ЕР	Этопозид** 120 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни, цисплатин** 60–80 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день. Цикл – 21 день [133]
ЕС	Этопозид** 100 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни, карбоплатин** АUC-5 в 1-й день. Цикл – 21 день [134]
IP	*Иринотекан** 60–65 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8-й дни, цисплатин** 60–80 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день. Цикл – 21 день [133, 273]
<b>2-я линия</b>	
CAV	Циклофосфамид** 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, доксорубин** 45 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, винкристин** 1,4 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день. Цикл – 21 день [136]
Топотекан**	1,5 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни. Цикл – 21 день [136]
<b>Схемы резерва (для 2 и 3-й линий)</b>	
*Иринотекан**	125 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15 и 22-й дни каждые 6 нед или 350 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед [137]
*Паклитаксел**	80 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни; цикл – 28 дней или 175 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед [138, 139]
Ниволумаб** (3-я линия)	3 мг/кг в/в капельно каждые 2 нед или 240 мг в/в капельно каждые 2 нед [140]

- этопозид\*\* + цисплатин\*\* в комбинации с дурвалумабом\*\* и последующей поддерживающей терапией дурвалумабом\*\* [226–228].  
УУР А (УДД 2).

**Комментарии:** режим химиотерапии обладает достоверным преимуществом в отношении общей выживаемости по сравнению с ХТ. Преимущество режимов на основе дурвалумаба отмечалось в подгруппах пациентов независимо от применяемого препарата платины (цисплатин\*\* или карбоплатин\*\*), наличия или отсутствия метастатического поражения ГМ [226, 227].

- У пациентов в объективном состоянии, оцениваемом в 0–2 балла (3–4 балла вследствие опухолевого процесса) по шкале ECOG, в 1-й линии ХТ может быть использован режим этопозид\*\* + цисплатин\*\* и альтернативная схема (\*иринотекан\*\* + цисплатин\*\*) [133].  
УУР А (УДД 2).

**Комментарии:** режимы ХТ этопозид\*\* + цисплатин\*\* и \*иринотекан\*\* + цисплатин\*\* демонстрируют равную непосредственную эффективность и одинаковые отдаленные результаты. При использовании режима \*иринотекан\*\* + цисплатин\*\* чаще отмечается диарея (15,4% против 0,5%) и рвота (10,9% против 4,4%), при использовании режима этопозид\*\* + цисплатин\*\* – нейтропения (59,6% против 38,1%) [133]. При наличии противопоказаний цисплатин\*\* заменяется на карбоплатин\*\* [134].

- **Рекомендуется** пациентам проведение консолидирующего курса ЛТ на область первичной опухоли и ЛУ средосте-

ния (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр) после завершения любой схемы ХТ при достижении полной регрессии при диссеминированном МРЛ [141].

УУР А (УДД 2).

- Профилактическое облучение мозга ввиду высокого риска появления метастазов в мозге (до 70%) **рекомендуется** пациентам после достижения полной или частичной ремиссии при локализованном процессе и полной ремиссии при распространенном МРЛ после завершения основного лечения. Суммарная доза профилактического облучения мозга – 25 Гр (10 сеансов по 2,5 Гр в день) [8, 9].  
УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** профилактическое облучение мозга увеличивает продолжительность жизни пациентов с МРЛ.

- При дальнейшем прогрессировании заболевания или плохой переносимости 1-й линии терапии **рекомендуются** к использованию схемы 2 и 3-й линий (CAV или топотекан [136, 137]), а также паллиативная ЛТ. Альтернативные схемы 2 и 3-й линий:

- \*иринотекан\*\* [137] или \*паклитаксел\*\* в монорежиме [138, 139];

УУР С (УДД 4); или

- ниволумаб\*\* [140] в монорежиме.

УУР В (УДД 3).

- При наличии метастазов в ГМ **рекомендуется** проведение ЛТ пациентам на весь мозг в суммарной дозе – 30–40 Гр [142].

УУР С (УДД 4).

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

### 4.1. Предреабилитация

- Пациентам перед проведением оперативного вмешательства **рекомендуется** проведение физической предреабилитации, которая значительно улучшает функциональное состояние дыхательной мускулатуры и биомеханику дыхания, что увеличивает вентиляционную способность легких, повышает бронхиальную проходимость, ускоряет функциональное восстановление дыхательной системы, значительно сокращает сроки пребывания в стационаре после операции, а также снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкологического заболевания [143].  
УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** аэробная направленность физической предреабилитации улучшает крово- и лимфообращение, вентиляционную активность легких, повышает толерантность к физическим нагрузкам, а также качество жизни [144].

- Пациентам перед проведением оперативного вмешательства **рекомендуется** выполнение комплекса физических упражнений на этапе предреабилитации 5–7 дней в неделю в течение 1–10 нед, что достоверно увеличивает жизненную емкость легких на 630 мл и объем форсированного выдоха на 420 мл, а также сокращает продолжительность госпитального лечения на 4,83 дня и риск развития послеоперационных осложнений на 45% [145].  
УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** эффективное применение дыхательной гимнастики в ходе предреабилитации снижает частоту послеоперационных легочных осложнений и сокращает срок пребывания в стационаре [146].

#### 4.2. I этап реабилитации после хирургического лечения

• Пациентам в раннем послеоперационном периоде **рекомендуется** использовать тактику fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery – медицинская реабилитация пациента, перенесшего операцию по поводу онкологического заболевания), включающую комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю мобилизацию пациентов в 1-е сутки после операции [146, 147].

УУР А (УДД 1).

**Комментарий:** данная тактика снижает риск ранних послеоперационных осложнений, уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту повторных госпитализаций [148]. Кроме того, ранняя мобилизация в комплексе с применением антикоагулянтов и эластической компресии нижних конечностей способствует профилактике тромбозов в послеоперационном периоде [148].

• Пациентам после проведения лобэктомии **рекомендуется** рассматривать возможность кинезиологического тейпирования, которое достоверно снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде [149].

УУР А (УДД 2).

• Пациентам после проведения лобэктомии **рекомендуется** глубокая высокочастотная осцилляция и вибрационный массаж грудной клетки, проводимые в раннем послеоперационном периоде, которые увеличивают объем форсированного выдоха в раннем послеоперационном периоде, способствуя возрастанию парциального давления кислорода в артериальной крови [150].

УУР А (УДД 2).

#### 4.3. II этап реабилитации после хирургического лечения

• Пациентам, перенесшим оперативные вмешательства по поводу РЛ, **рекомендуются** адекватная физическая активность, чередование аэробных и анаэробных нагрузок, сочетание дыхательных статических и динамических упражнений с целью улучшения показателей внешнего дыхания, повышения общей физической работоспособности, расширения адаптивных возможностей организма, улучшения качества жизни пациентов [151, 152].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам, перенесшим оперативные вмешательства по поводу РЛ, **рекомендуются** регулярные занятия лечебной физкультурой, которая улучшает функцию внешнего дыхания, увеличивает выносливость, положительно влияет на психологический статус пациента, уменьшает выраженность тревожности и депрессии, слабости, болевого синдрома, улучшает настроение [152, 153].

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** после комбинированного лечения злокачественных новообразований легкая работа с медицинским психологом, методики релаксации, методы когнитивно-поведенческой терапии снижают симптомы депрессии и тревоги [154–157].

#### 4.4. III этап реабилитации после хирургического лечения

• Пациентам после комплексного лечения РЛ **рекомендуется** вести активный образ жизни с целью достижения компенсированного функционального состояния, ускорения социальной адаптации и предотвращения формирования хронического стрессорного состояния [153].

УУР В (УДД 3).

**Комментарий:** лечебная физкультура и повышение физической активности сопровождаются уменьшением слабости, повышением мобильности пациента, снижают уровень депрессии, улучшают качество жизни и являются мерой профилактики сердечно-сосудистых и легочных осложнений [158, 159]. Применение методик аудиовизуальной релаксации достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома, усталости, тревожности, улучшает качество жизни и социальную адаптацию пациента [160].

#### 4.5. Реабилитация при ХТ

• Пациентам, получающим ХТ, **рекомендуется** проведение сеансов акупунктуры, которая увеличивает уровни ИЛ-2, CD3+ и CD4+, уменьшает супрессию костного мозга, а также снижает слабость и тошноту, улучшает показатели качества жизни [161].

УУР А (УДД 1).

• При возникновении индуцированной ХТ полинейропатии пациентам **рекомендуется** выполнять физические упражнения, практиковать терренное лечение (лечение ходьбой) с целью контроля клинических проявлений полинейропатии [162].

УУР А (УДД 2).

**Комментарий:** упражнения на тренировку баланса более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [163]; регулярное выполнение комплексов лечебной физкультуры на фоне ХТ снижает частоту развития кардиальных осложнений [163].

• В комплексном лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ пациентам **рекомендуется** применение по показаниям физиотерапевтических методов лечения: низкоинтенсивной лазеротерапии, низкочастотной магнитотерапии, чрескожной электростимуляции [164, 165].

УУР В (УДД 2).

• Для профилактики мукозита полости рта на фоне ХТ пациентам **рекомендуется** проведение низкоинтенсивной лазеротерапии [166].

УУР А (УДД 1).

• Для профилактики алопеции на фоне ХТ пациентам **рекомендуется** использование систем охлаждения кожи головы [167].

УУР В (УДД 3).

• Для восстановления когнитивных функций (объем рабочей памяти, устойчивость внимания), снижения уровня тревоги, улучшения функции дыхания и вариабельности сердечного ритма пациентам **рекомендована** БОС-терапия (различные методики с биологической обратной связью), 20–30 сеансов [168].

УУР В (УДД 3).

#### 4.6. Реабилитация при ЛТ

• Для улучшения функции внешнего дыхания, уменьшения слабости, снижения числа осложнений, улучшения качества жизни пациентам во время проведения ЛТ **рекомендуется** заниматься лечебной физкультурой (аэробная нагрузка в сочетании с силовой) [169].

УУР С (УДД 5).

• Для профилактики лучевого дерматита пациентам **рекомендуется** низкоинтенсивная лазеротерапия [170].

УУР С (УДД 5).

• Для повышения адаптивности пациентов к новому образу жизни, снижения симптомов тревожных, депрессивных расстройств и повышения совладания со стрессовыми ситуациями вне и после терапевтических сессий **рекомендуется** проводить краткосрочные психотерапевтические сессии в рамках когнитивно-поведенческой психотерапии длительностью 45–60 мин в течение 2 мес [171].

УУР А (УДД 2).

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

- Пациентам **рекомендуется** отказ от курения, как от активного, так и от пассивного, с целью профилактики возникновения РЛ. Существует прямо пропорциональная зависимость между количеством сигарет, выкуриваемых за день, и риском возникновения РЛ. Пассивное курение повышает риск развития РЛ на 20–30% [8, 9].  
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** пациентам своевременное лечение заболеваний легких (например, хроническая обструктивная болезнь легких), которые могут повышать риск возникновения рака легкого [8, 9].  
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** использовать современные средства защиты лицам, контактирующим с веществами, обладающими канцерогенным действием: асбестом, хромом, никелем, кадмием, мышьяком, дизельным топливом и прочими с целью первичной профилактики [8, 9].  
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** соблюдать следующую периодичность наблюдения врачом-онкологом пациентов в удовлетвори-

тельном состоянии после радикального лечения РЛ: каждые 3 мес в течение первых 3 лет и каждые 6 мес в течение 4 и 5-го годов. Применяются следующие методы наблюдения: физикальный осмотр, УЗИ и рентгенография грудной клетки или КТ. МРТ ГМ, остеосцинтиграфия проводятся 1 раз в год. Через 5 лет после операции обследование проходят 1 раз в год [9].

УУР С (УДД 5).

- **Не рекомендуется** проведение ПЭТ/КТ в качестве метода наблюдения пациентов [8, 9].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с МРЛ, которым не было выполнено профилактическое облучение ГМ, **рекомендуется** проведение МРТ ГМ каждые 3–4 мес в течение первых 2 лет [9].

УУР С (УДД 5).

**Комментарий:** задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала ХТ или хирургического удаления резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей.

## 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 29.05.2019) «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 Российской Федерации 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 выявлении у пациента онкологического заболевания или подозрении на него врачи-терапевты, участковые врачи-терапевты, 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 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 организа-

цию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

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

При выявлении у пациента онкологического заболевания или появлении подозрений на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента 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, врач-онколог 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 или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования (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 в себя 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, так-

тика медицинского обследования и лечения определяется 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 к 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 к госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:**

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

2) наличие осложнений лечения (хирургического вмешательства, ЛТ, лекарственной терапии и т.д.) онкологического заболевания.

**Показаниями к 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 противопуховому лечению (хирургическому вмешательству, ЛТ, в том числе контактной, дистанционной и других видов, ле-

карственной терапии и других), 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 оказания 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) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию выносится после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

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

На течение заболевания и эффективность его лечения помимо распространенности опухолевого процесса, морфологической и молекулярно-генетических характеристик опухоли существенное влияние оказывают сопутствующие патологии, адекватность сопроводительной терапии,

социальная адаптация пациента, наличие или отсутствие ежедневной физической активности. Рекомендована ежедневная 30-минутная умеренно интенсивная физическая активность. Отказ от курения улучшает прогноз заболевания [8, 9].

Критерии оценки качества медицинской помощи		
№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнена КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/нет
2	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства	Да/нет
3	Выполнена КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (при установлении диагноза)	Да/нет
4	Выполнено УЗИ шейных и надключичных ЛУ (при установлении диагноза)	Да/нет
5	Выполнена сцинтиграфия костей всего тела (при установлении диагноза)	Да/нет
6	Выполнена МРТ ГМ с внутривенным контрастированием и/или КТ ГМ с внутривенным контрастированием (при установлении диагноза)	Да/нет
7	Выполнена бронхоскопия (при установлении диагноза)	Да/нет
8	При подозрении на метастатическое поражение медиастинальных ЛУ проведена морфологическая верификация и/или ПЭТ/КТ-исследование	Да/нет
9	Проведено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов или иммуноцитохимического исследования с моноклональными антителами (при установлении диагноза)	Да/нет
10	Выполнено молекулярно-генетическое исследование образца опухоли или плазмы пациента с неплоскоклеточным НМРЛ для определения активирующих мутаций <i>EGFR</i> и опухоли неоперабельного пациента для транслокаций <i>ALK</i> и <i>ROS1</i> , мутации <i>BRAF</i>	Да/нет
11	При отрицательных или неизвестных данных о наличии мутаций <i>EGFR</i> или транслокаций <i>ALK</i> проведено тестирование на определение экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом (для неплоскоклеточного и плоскоклеточного НМРЛ) и только на гистологическом материале	Да/нет
12	Проведено хирургическое лечение операбельного РЛ. Пневмонэктомия, или билобэктомия, или лобэктомия (допускается выполнение анатомической сегментэктомии при низких функциональных показателях и/или опухолях размером до 2 см). Выполнена ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция	Да/нет
13	Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, при показаниях – иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Да/нет
14	Проведена адьювантная лекарственная терапия у пациента с метастазами уровня N1	Да/нет
15	Проведена неoadьювантная и/или адьювантная лекарственная терапия у пациента с III стадией	Да/нет
16	Проведена ХЛТ у неоперабельного пациента с III стадией	Да/нет
17	Проведена ХТ, и/или ИТ, или химиоиммунотерапия	Да/нет
18	Проведена таргетная терапия при наличии выявленной активирующей мутации ( <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>BRAF</i> )	Да/нет
19	Выполнен общий (клинический) развернутый анализ крови	Да/нет
20	Проведена паллиативная и симптоматическая терапия	Да/нет

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.: Радикс, 1994. [Davydov MI, Polotskii BE. Lung cancer. Moscow: Radiks, 1994 (in Russian)].
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000 [Trakhtenberg AKh, Chissov VI. Clinical oncopulmonology. Moscow: GEOTAR-Media, 2000 (in Russian)].
3. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Available at: <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/consequences-smoking-factsheet/index.html>. Accessed: 26.08.2022.
4. 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. by AD Kaprin, VV Starinskii, AO Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
5. Stahel R, Peters S, Garassino M. Thoracic tumours essentials for clinicians. ESMO Press, 2014.
6. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, 2015.
7. The AJCC Cancer staging manual. 8th ed. Springer, 2017.
8. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;76:138-43.
9. Planchard D, Popat S, Kerr R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 4):iv192-237.
10. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer. Version 7.2019. Available at: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1). Accessed: 26.08.2022.
11. Travis DW, Brambilla E, Burke AP, et al. Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2015.
12. Lung cancer. Ed. by FV Fossella, JB Putnam, R Komaki. NewYork: Springer, 2003.
13. Schrupp DS, Carter D, Kelsey CR, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg cancer. Principles and practice of oncology. Ed. by VT DeVita Jr, TS Lawrence, SA Rosenberg, et al. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
14. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. М.: Практическая медицина, 2012 [Trakhtenberg AKh, Chissov VI, Frank GA. Neuroendocrine lung tumors. Moscow: Prakticheskaia meditsina, 2012 (in Russian)].
15. Аллахвердиев А.К., Давыдов М.М. Торакоскопическая лобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией – стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого T1–2N0M0. *Вопросы онкологии*. 2015;61(3):413-7 [Allakhverdiev AK, Davydov MM. Torakoskopicheskaia lobektomiia s mediastinal'noi limfodisseksiei standart v khirurgicheskom lechenii bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo T1–2N0M0. *Voprosy onkologii*. 2015;61(3):413-7 (in Russian)].
16. Higuchi M, Yaginuma H, Yonechi A, et al. Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage Ia non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:88-92.
17. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, et al. Long-term of a results of prospective trial phase II of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. *Acta Oncol*. 2015;54:1096-104.
18. Zhang T, Guo Q, Zhang Y, et al. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. *J Can Res Ther*. 2018;14:139-44.
19. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-97.
20. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):35-42. DOI:10.1200/JCO.2009.23.2272
21. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267-77.
22. Aureperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2181-90.
23. Tsiatsias T, Boulemden A, Ang K, et al. The N2 paradox: similar outcomes of pre- and postoperatively identified single-zone N2a positive non-small-cell lung cancer. *J Eur Cardiothorac Surg*. 2014;45:882-7.
24. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:172-8.
25. Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol*. 2010;15:583-7.
26. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3516-24.
27. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007;369(9577):1929-37. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60714-4
28. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043-51.
29. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3016-24.
30. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD002142. DOI:10.1002/14651858.CD002142.pub4
31. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
32. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fishcer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol*. 2013;24:986-92.
33. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small-cell lung cancer randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1452-60.
34. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.
35. Gridelli C, Chen T, Ko A, et al. nab-Paclitaxel/carboplatin in elderly patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of a Phase III trial. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1445-51. DOI:10.2147/DDDT.S155750
36. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer*. 2015;87:232-40.
37. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:953-62.
38. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002;20:3454-60.
39. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:187-99.
40. Fèvre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):860-7. DOI:10.1016/j.jtho.2020.12.015
41. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3488-515.
42. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:1681-90.
43. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-46.
44. Yang JC, Wu YI, Shuler 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 randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:141-51.

45. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-25.
46. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;371:2167-77.
47. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND 4): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389:917-29.
48. Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX global study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl.):9043.
49. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1307-16.
50. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol*. 2017;28(8):2002-8.
51. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol*. 1990;8:1556-62.
52. Frasci G, Comella P, Panza N, et al. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. *Eur J Cancer*. 1998;34:1710-4.
53. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-23.
54. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-50.
55. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-51.
56. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1909-24. DOI:10.1016/j.jtho.2021.07.009
57. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL. *J Clin Oncol*. 2013;31:3004-11.
58. Takagi Y, Hosomi Y, Sunami K, et al. A Prospective Study of Shortened Vitamin Supplementation Prior to Cisplatin-Pemetrexed Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2014;19(11):1194-9. DOI:10.1634/theoncologist.2014-0221
59. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311:899-909.
60. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD007309.
61. Azzolic G, Temin S, Aliff T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update of chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:3825-31.
62. D'Addario G, Pintile M, Leighi NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23:2926-36.
63. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*. 2013;31:2849-53.
64. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2015 [Perevodchikova NI, Gorbunova VA. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. Moscow: Prakticheskaja meditsina, 2015 (in Russian)].
65. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:362-72.
66. Corre R, Greillier L, Le Caer H, et al. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the phase III randomized ESOGIA-GFPC-GEPC 08-02 study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1476-83.
67. Henry HD, Costa I, Goldwasser F, et al. Randomised, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment skeletal metastases in patients with advanced cancer (excluded breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1125-32.
68. Zatloukal P, Kanitz E, Magyar P, et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer*. 1998;22:243-50.
69. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin- gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3516-24. DOI:10.1200/JCO.2011.39.9782
70. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-62.
71. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:591-8.
72. Hanna NH, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-97.
73. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small-cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-21.
74. Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Antón A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):12-8.
75. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:112-24.
76. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33. DOI:10.1056/NEJMoa1606774
77. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score 1%: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl. 18):LBA4.
78. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92. DOI:10.1056/NEJMoa1801005
79. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-51.
80. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab in first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-301.
81. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-92.
82. Sheperd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum – based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-103.
83. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-35.
84. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-39.
85. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-65.
86. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50.
87. Herbst R, Garon E, Kim DW, et al. OA03.07 KEYNOTE-010: durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed pembrolizumab. *J Thorac Oncol*. 2017;12:254-5.
88. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(11):2208-13.
89. Garon E, Reck M, Rodríguez-Abreu D, et al. P3.02c-030 Use of a 200-Mg Fixed Dose of Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Topic: IT. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):S1290-91. DOI:10.1016/j.jtho.2016.11.1825
90. Morrissey KM, Marchand M, Patel H, et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(6):1257-67. DOI:10.1007/s00280-019-03954-8
91. Garassino M, Martelli O, Brogini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-

- type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):981-8.
92. Novello S, Kaiser R, Mellengaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung I trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled. Phase III study of second line nintedanib in patients non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51:317-26.
  93. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T, et al. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer. The European Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer.* 2000;29:67-73.
  94. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:300-8.
  95. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer.* 2013;119:2754-64.
  96. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:897-907.
  97. Planchard D, Popat S, Kerr R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv192-237.
  98. Ahn MJ, Kim SW, Cho BC, et al. Phase II study of Afatinib as third-line treatment for patients in Korea with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer harboring wild-type EGFR. *Oncologist.* 2014;19(7):702-3.
  99. Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8 – a randomized phase I study ceritinib 450 mg or 600 mg taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearranged metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2017;12(9):1357-67. DOI:10.1016/j.jtho.2017.07.005
  100. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:1394-400.
  101. Riely GJ, Yu HA. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(10):2221-6. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3154
  102. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
  103. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47(1):207-14.
  104. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57. DOI:10.1056/NEJMoa0810699
  105. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-34.
  106. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25. DOI:10.1056/NEJMoa1713137
  107. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
  108. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3375-82. DOI:10.1200/JCO.2016.66.7162
  109. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:1963-71.
  110. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011;29(Suppl. 15):7507.
  111. Moro-Sibilot D, Favre L, Zalcman G, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSE phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:abstr8065.
  112. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol.* 2015;33:992-9.
  113. Pan J. Dabrafenib Plus Trametinib for BRAF V600E-Mutant Non-small Cell Lung Cancer: A Patient Case Report. *Clin Drug Investig.* 2019;39:1003-7.
  114. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1307-6.
  115. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):984-93.
  116. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D+ trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl.):abstr9075.
  117. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2010;28:29-34.
  118. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1416-23.
  119. Yang B, Lee H, Um SW, et al. Incidence of brain metastasis in lung adenocarcinoma at initial diagnosis on the basis of stage and genetic alterations. *Lung Cancer.* 2019;129:28-34.
  120. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500.
  121. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:711-7.
  122. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data of meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:710-7.
  123. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, et al. Final results of the Royal College of Radiologists' Trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol.* 1996;8:308-15.
  124. Batchelor T, DeAngelis LM. Medical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin North Am.* 1996;7:435-46.
  125. Naruke T. Lymph node metastasis of lung cancer and associated surgery. *Asian Med J.* 1990;33(12):668-77.
  126. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:366-78.
  127. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group 20030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:976-81.
  128. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomised trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-22.
  129. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer.* 2010;116(5):1350-7.
  130. Мелкоклеточный рак легкого. Под ред. М.Б. Бычкова. М.: Фармарус принт Медиа, 2013 [Small cell lung cancer. Ed. by MB Vyckov. Moscow: Farmarus print Media, 2013 (in Russian)].
  131. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2006;17:543-52.
  132. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340:265-71.
  133. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol.* 2010;21(9):1810-6.
  134. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692-8.
  135. 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.
  136. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):658-67.
  137. Kelly K. Irinotecan in small-cell lung cancer: current data. *Clin Lung Cancer.* 2001;2(Suppl. 2):S4-8. DOI:10.3816/clc.2001.s.001
  138. Chang AY, Rubins J, Asbury R, et al. Weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2001;28(4 Suppl. 14):10-3. DOI:10.1053/sonc.2001.27607
  139. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1998;77(2):347-51.
  140. Slotman B, Favre-Finn C, Kramer G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(7):664-72.

141. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:36-42.
142. Sommer MS, Trier K, Vibe-Petersen J, et al. Perioperative rehabilitation in operation for lung cancer (PROLUCA) – rationale and design. *BMC Cancer*. 2014;14:404. DOI:10.1186/1471-2407-14-404
143. Sebio R, Yáñez-Brage MI, Giménez-Moolhuizen E, et al. Impact of a pre-operative pulmonary rehabilitation program on functional performance in patients undergoing video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(5):231-2.
144. Sebio GR, Yáñez Brage MI, Giménez Moolhuizen E, et al. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(3):486-97.
145. Barassi G, Bellomo RG, Di Iulio A, et al. Preoperative rehabilitation in lung cancer patients: yoga approach. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1096:19-29.
146. Rogers LJ, Bleetman D, Messenger DE, et al. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(4):1843-52.
147. Li S, Zhou K, Che G, et al. Enhanced recovery programs in lung cancer surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res*. 2017;9:657-70. DOI:10.2147/CMAR.S150500
148. Deng GE, Rausch SM, Jones LW, et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl. 5):e420S-36S.
149. Imperatori A, Grande A, Castiglioni M, et al. Chest pain control with kinesiology taping after lobectomy for lung cancer: initial results of a randomized placebo-controlled study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23:223-30.
150. Park H, Park J, Woo SY, et al. Effect of high-frequency chest wall oscillation on pulmonary function after pulmonary lobectomy for non-small cell lung cancer. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2583-9.
151. Dhillon HM, van der Ploeg HP, Bell ML, et al. The impact of physical activity on fatigue and quality of life in lung cancer patients: a randomised controlled trial protocol. *BMC Cancer*. 2012;12:572.
152. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:1409-26.
153. Janssen SM, Abbink JJ, Lindeboom R, Vliet Vlieland TP. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: an observational study. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2017;37(1):65-71.
154. Sun V, Raz DJ, Ruel N, et al. A multimedia self-management intervention to prepare cancer patients and family caregivers for lung surgery and postoperative recovery. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(3):e151-9.
155. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ*. 2017;356:j108.
156. Luszczynska A, Pawlowska I, Cieslak R, et al. Social support and quality of life among lung cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*. 2013;22(10):2160-8.
157. Li M, Kennedy E, Byrne N, et al. Systematic review and meta-analysis of collaborative care interventions for depression in patients with cancer. *Psychooncology*. 2017;26:573-87.
158. Rivas-Perez H, Nana-Sinkam P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: a review. *Respir Med*. 2015;109(4):437-42.
159. Andrea L, Kollasch J, Vandenberg J, et al. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45:811-21.
160. Hilliard RE. Music therapy in hospice and palliative care: a review of the empirical data. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005;2(2):173-8.
161. Chen HY, Li SG, Cho WCS, Zhang ZJ. The role of acupoint stimulation as an adjunct therapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:362.
162. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med*. 2014;44:1289-304.
163. Muzi JL, Look RM, Turner C, et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl. 15):9019.
164. Rick O, von Hehn U, Mikus E, et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. *Bioelectromagnetics*. 2016;38(2):85-94.
165. Kiliç M, Livanelioglu A, Yildirim SA, Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med*. 2014;46(5):454-60.
166. Oberoi S, Zampertini-Netto G, Beyene J, et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e107418.
167. Ross M, Fischer-Carlidge E. Scalp cooling: a literature review of efficacy, safety, and tolerability for chemotherapy-induced alopecia. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2):226-33.
168. Hetkamp M, Bender J, Rheindorf N, et al. A Systematic Review of the Effect of Neurofeedback in Cancer Patients. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419832361. DOI:10.1177/1534735419832361
169. Bade BC, Thomas DD, Scott JB, Silvestri GA. Increasing physical activity and exercise in lung cancer: reviewing safety, benefits, and application. *J Thorac Oncol*. 2015;10(6):861-71.
170. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(10):487-91.
171. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2006;94:372-90.
172. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. Ed. by C MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949.
173. Hendriks LEL, Hermans BCM, Marieke van den Beuken-van Everdingen HJ, et al. Effect of bisphosphonates, denosumab, and radioisotopes on bone pain and quality of life in patients with non-small cell lung cancer and bone metastases: A systematic review. *J Thorac Oncol*. 2016;11(2):155-73.
174. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):504-35.
175. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(9):1248-68.
176. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1631-41.
177. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3375-82. DOI:10.1200/JCO.2016.66.7162
178. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1014-22.
179. Kate S, Chougule A, Joshi A, et al. Outcome of uncommon EGFR mutation positive newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients: a single center retrospective analysis. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:1-10.
180. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*. 2020;38(5):488-95.
181. Zhang T, Wan B, Zhao Y, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(3):302-16.
182. Passaro A, Pochesci A, Spitaleri G, et al. Afatinib in first-line setting for NSCLC harbouring common EGFR mutations: new light after the preliminary results of LUX-Lung 7. *J Thorac Dis*. 2016;8(3):E217-20.
183. Takeda Y, Naka G, Yamaguchi Y, et al. Genetic diagnostic features after failure of initial treatment with epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors among non-small-cell lung cancer patients harboring EGFR mutations. *BMC Cancer*. 2020;20(1):951. DOI:10.1186/s12885-020-07424-w
184. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer. Version 6.2020. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>. Accessed: 26.08.2022.
185. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol*. 2019;30(1):44-56.
186. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-43.
187. Merino DM, McShane LM, Fabrizio D, et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000147.
188. Vokes NI, Liu D, Ricciuti B, et al. Harmonization of Tumor Mutational Burden Quantification and Association With Response to Immune Checkpoint Blockade in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2019;3. DOI:10.1200/PO.19.00171
189. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have

- progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):909-20.
190. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9(1):34.
  191. Kowanez M, Zou W, Shames DS, et al. Tumor mutation load assessed by FoundationOne (FM1) is associated with improved efficacy of atezolizumab (atezo) in patients with advanced NSCLC. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 6). DOI:10.1093/annonc/mdw363.25
  192. Ramalingam S, Hellmann MD, Awad MM, et al. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab + ipilimumab in first-line non-small cell lung cancer: identification of TMB cutoff from Checkmate 568. In: AACR Annual Meeting. 2018.abstr11317.
  193. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
  194. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. In: 2018 Genitourinary Cancer Symposium. *Lancet*. 2018;391(10122):748-57. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33297-X
  195. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. 2016;71:177.
  196. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 4):iv1-21.
  197. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19(2):162-74.
  198. De Wever W. Role of integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer. *JBR-BTR*. 2009;92:124.
  199. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl. 5):e211S-50S. DOI:10.1378/chest.12-2355
  200. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-53. DOI:10.1148/radiol.10091808
  201. National Lung Screening Trial Research Team; Church TR, Black WC, Aberle DR, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:1980.
  202. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-13.
  203. Sadate A, Occion BV, Beregi JP, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer*. 2020;134:107.
  204. Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIa EGFR mutation-positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 18):LBA5. DOI:10.1200/JCO.2020.38.18\_suppl.LBA5
  205. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1698-704.
  206. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2660-6. DOI:10.1200/JCO.2014.60.0130
  207. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol*. 2011;6(5):942-6.
  208. Camidge RD, Ou SH, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl. 5):abstr8001.
  209. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2532-7.
  210. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-104.
  211. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-426.
  212. Drlon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov*. 2013;3(6):630-5.
  213. Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. *Ann Oncol*. 2017;28(2):292-7.
  214. Drlon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020;26(1):47-51.
  215. Spigel D, De Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: Interim OS Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as 1L Treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC. ESMO 2019 (abstr:LBA78). *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 5):v851-934. DOI:10.1093/annonc/mdz394
  216. Herbst RS, de Marinis F, Giaccone G, et al. LBA1 Clinical efficacy of Atezolizumab (Atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays and by blood tumor mutational burden (bTMB): results from the IMpower110 study. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 11):xi62-8.
  217. Chou CH, Hsu LF. Model-based simulation to support the extended dosing regimens of atezolizumab. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(1):87-93. DOI:10.1007/s00228-020-02980-3
  218. Hellman MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2020-31.
  219. Reck M, Ciuleanu TD, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):9501.
  220. Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer*. 2020;131:68-75. DOI:10.1016/j.ejca.2020.02.016
  221. Grohé C, Gleiber W, Haas S, et al. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2019;15(23):2699-706. DOI:10.2217/fon-2019-0262
  222. Nakagawa K, Garon E, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1655-69.
  223. Garon E, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73.
  224. Stinchcombe TE, Jänne PA, Wang X, et al. Effect of erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib alone on progression-free survival in patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(10):1448-55. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.1847
  225. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-64. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.478
  226. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N. Durvalumab + tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):9002. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9002
  227. Chen Y, Paz-Ares L, Dvorkin M, et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC (CASPIAN): Impact of brain metastases on treatment patterns and outcomes. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):9068. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9068.
  228. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 3.2020. 2020. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf). Accessed: 06.09.2022.
  229. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1654-67. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30649-1
  230. Felip E, Shaw AT, Bearz A, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol*. 2021;32(5):620-30. DOI:10.1016/j.annonc.2021.02.012
  231. Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, et al. IMpower010: Primary results of a Phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected Stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl.):8500. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15\_SUPPL.8500
  232. Brueckl WM, Reck M, Rittmeyer A, et al. Efficacy of Docetaxel Plus Ramucirumab as Palliative Third-Line Therapy Following Second-Line Immune-Checkpoint-

- Inhibitor Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Stage IV. *Clin Med Insights Oncol.* 2020;14:1179554920951358. DOI:10.1177/1179554920951358
233. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer: Version 3.2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf). Accessed: 06.09.2022.
  234. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3592-603. DOI:10.1200/JCO.20.00505
  235. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490-8. DOI:10.1200/JCO.2016.71.5904
  236. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491-505. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.014
  237. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) *Ann Oncol.* 2018;29(9):1895-902. DOI:10.1093/annonc/mdy263
  238. Freiwald M, Schmid U, Fleury A, et al. Population pharmacokinetics of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in patients with various solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(4):759-70. DOI:10.1007/s00280-014-2403-2
  239. Yang JC, Sequist LV, Zhou C, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103-10. DOI:10.1093/annonc/mdw322
  240. Morrissey KM, Marchand M, Patel H, et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(6):1257-67. DOI:10.1007/s00280-019-03954-8
  241. Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY, et al. Population Pharmacokinetics of Durvalumab in Cancer Patients and Association With Longitudinal Biomarkers of Disease Status. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):631-42. DOI:10.1002/cpt.982
  242. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol.* 2011;9(5):188-95. DOI:10.1016/j.suponc.2011.05.002
  243. Chen C, Li R, Yang T, et al. Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Prevention of Skeletal-related Events in Vulnerable Cancer Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin Ther.* 2020;42(8):1494-507.e1. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.05.019
  244. Krishan S, Panditaratne N, Verma R, Robertson R. Incremental value of CT venography combined with pulmonary CT angiography for the detection of thromboembolic disease: systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(5):1065-72. DOI:10.2214/AJR.10.4745
  245. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-56. DOI:10.1182/bloodadvances.2018024828
  246. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927-74. DOI:10.1182/bloodadvances.202003442
  247. NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1. 2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf). Accessed: 06.09.2022.
  248. 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. DOI:10.1007/s00520-014-2597-1
  249. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(2):176-89. DOI:10.1093/jac/dki448
  250. Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;130:70-77. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
  251. Remash D, Prince DS, McKenzie C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(32):5376-91. DOI:10.3748/wjg.v27.i32.5376
  252. Mao Z, Shen K, Zhu L, et al. Comparisons of Cardiotoxicity and Efficacy of Anthracycline-Based Therapies in Breast Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Oncol Res Treat.* 2019;42(7-8):405-413. DOI:10.1159/000500204
  253. Albakri A. Systolic clinical failure: A review of clinical status and metaanalysis of diagnosis and clinical management methods. *Trends in Res.* 2018;1(4). DOI:10.15761/TR.1000124
  254. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10(2):73-84. DOI:10.1016/j.jchf.2021.09.004
  255. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(13):2900-9. DOI:10.1016/j.ejca.2013.04.030
  256. Li J, Yan H. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 65 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(4):571-83. DOI:10.1007/s00280-018-3644-2
  257. Martin EJ, Bruggeman AR, Nalawade VV, et al. Palliative Radiotherapy Versus Esophageal Stent Placement in the Management of Patients With Metastatic Esophageal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(5):569-74. DOI:10.6004/jnccn.2019.7524
  258. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1141-53. DOI:10.1093/annonc/mdy114
  259. Funakoshi T, Horimatsu T, Nakamura M, et al. Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study in Japan. *ESMO Open.* 2018;3(2):e000301. DOI:10.1136/esmoopen-2017-000301
  260. NCCN guidelines. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 4. 2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf). Accessed: 06.09.2022.
  261. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):103. DOI:10.1186/s40425-018-0412-0
  262. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv126-42. DOI:10.1093/annonc/mdy145
  263. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl. 5):v261-5. DOI:10.1093/annonc/mdq197
  264. Ohashi Y, Uemura Y, Fujisaka Y, et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. *Cancer Sci.* 2013;104(4):481-5. DOI:10.1111/cas.12105
  265. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol.* 2013;52(1):18-29. DOI:10.3109/0284186X.2012.702921
  266. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv166-91. DOI:10.1093/annonc/mdy152
  267. Capozzi VA, Monfardini L, Sozzi G, et al. Peripherally Inserted Central Venous Catheters (PICC) versus totally implantable venous access device (PORT) for chemotherapy administration: a meta-analysis on gynecological cancer patients. *Acta Biomed.* 2021;92(5):e2021257. DOI:10.23750/abm.v92i5.11844
  268. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv166-91. DOI:10.1093/annonc/mdy152
  269. Giuliani M, Mathew AS, Bahig H, et al. SUNSET: Stereotactic Radiation for Ultracentral Non- Small-Cell Lung Cancer-A Safety and Efficacy Trial. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(4):e529-32. DOI:10.1016/j.clcc.2018.04.001
  270. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4833-9. DOI:10.1200/JCO.2006.07.5937
  271. Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer.* 2020;131:68-75. DOI:10.1016/j.ejca.2020.02.016
  272. Comis RL, Friedland DM, Good BC. The role of oral etoposide in non-small cell lung cancer. *Drugs.* 1999;58(Suppl. 3):21-30. DOI:10.2165/00003495-199958003-00004
  273. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol.* 2010;21(9):1810-6. DOI:10.1093/annonc/mdq036
  274. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70393-X

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

К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, Т.Н. Борисова, В.В. Бредер, Ю.М. Бычков, Л.Ю. Владимирова, Н.М. Волков, С.М. Ергян, А.С. Жабина, П.В. Кононец, А.Е. Кузьминов, Е.В. Левченко, О.А. Малихова, Д.Т. Маринов, С.В. Миллер, Ф.В. Моисеенко, В.В. Мочальникова, С.Н. Новиков, О.В. Пикин, Е.В. Реутова, Е.О. Родионов, Д.Д. Сакаева, К.А. Саранцева, А.И. Семенова, А.В. Смолин, В.М. Сотников, С.А. Тузиков, И.Н. Туркин, И.Е. Тюрин, В.Д. Чхиквадзе, К.И. Колбанов, М.В. Черных, А.В. Черниченко, А.А. Феденко, Е.В. Филоненко

**Блок по организации медицинской помощи**  
А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян

**Блок по медицинской реабилитации**  
А.В. Бутенко, И.Р. Гильмутдинова, И.В. Гриднева, М.А. Еремушкин, М.А. Зернова, Б.С. Каспаров, Д.В. Ковлен, К.О. Кондратьева, Т.В. Кончугова, С.Б. Короткова, А.А. Крутов, О.А. Обухова, Г.Н. Пономаренко, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Степанова, Е.В. Филоненко, М.М. Хуламханова

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

- врачи-онкологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-радиологи;
- врачи-радиотерапевты;
- врачи-генетики.

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

**Метод, использованный для формулирования рекомендаций,** – консенсус экспертов.

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

**Методы 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 доказа-

тельств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента для повседневной практики.

Комментарии экспертов тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого 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.

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
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 клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
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
A	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам согласованы
B	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 несогласованы
C	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 несогласованы)

**Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже 1 раза в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики,

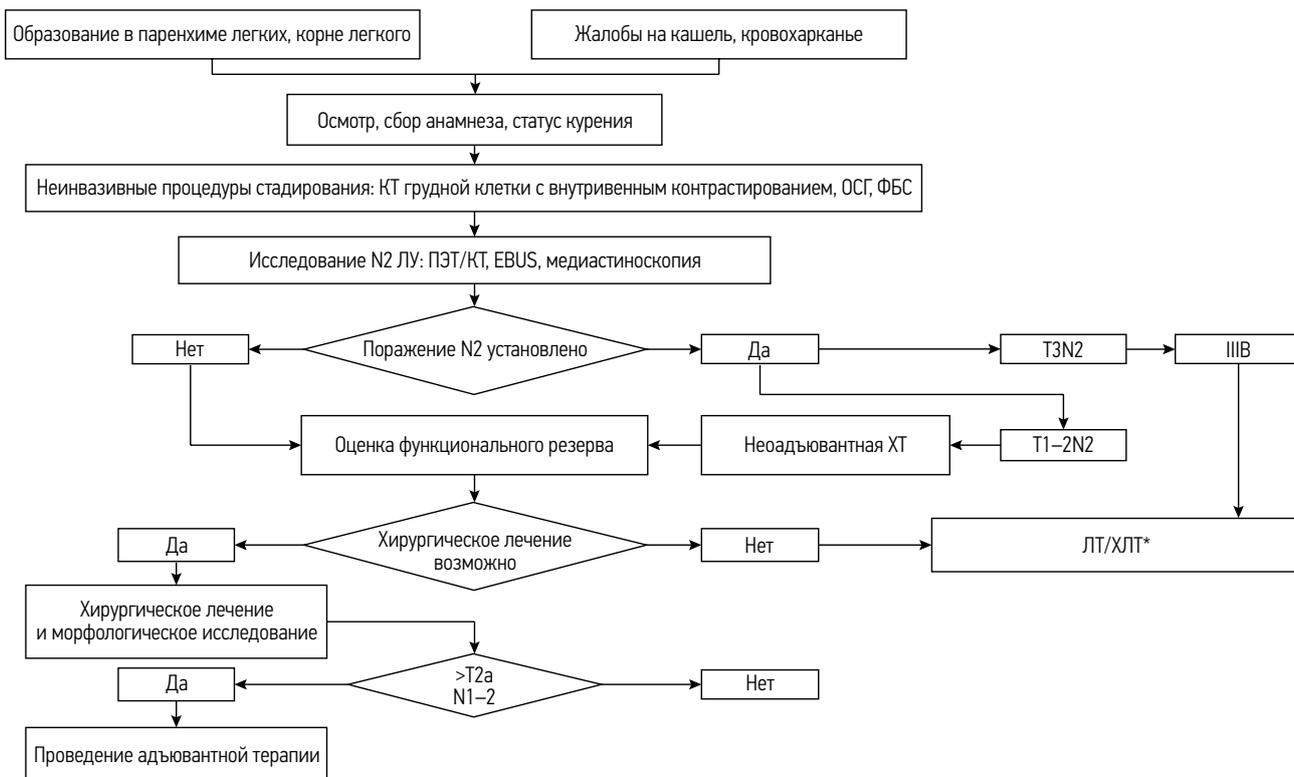
лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

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

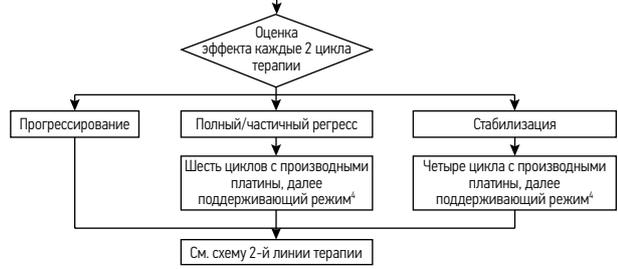
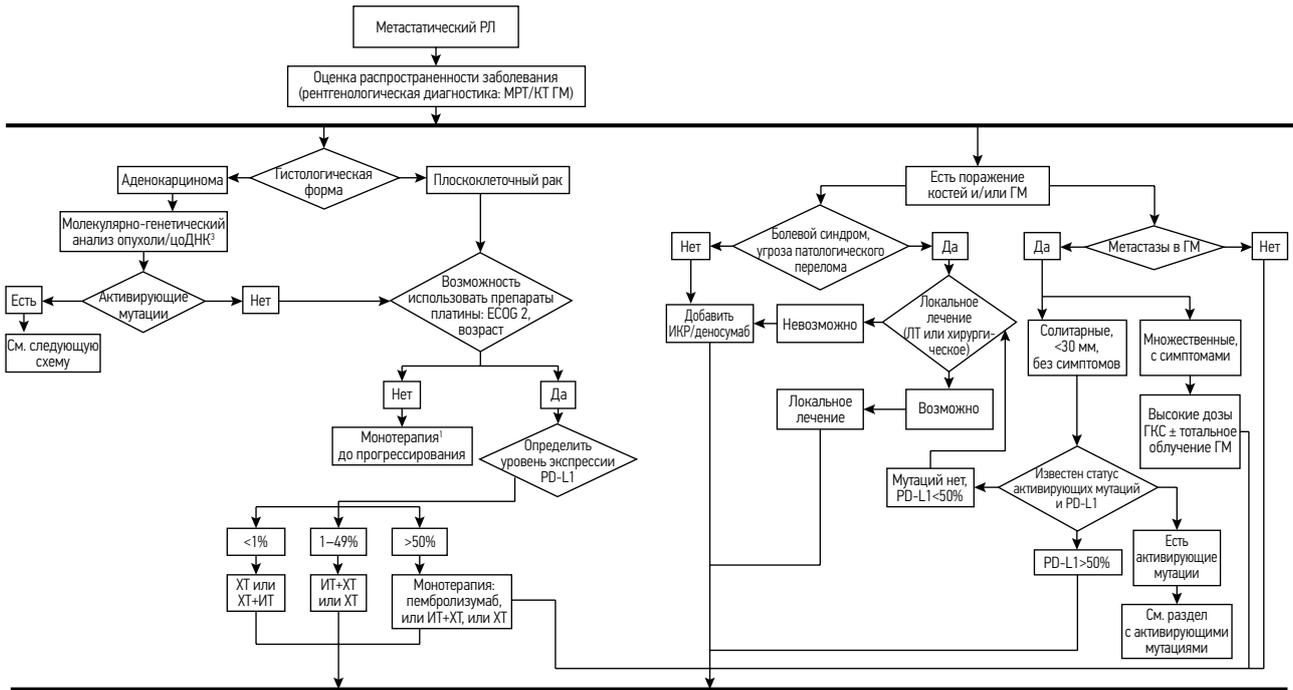
Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти в Государственном реестре лекарствен-

ных средств, размещенном на сайте Минздрава России: <http://grls.rosminzdrav.ru>

**Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

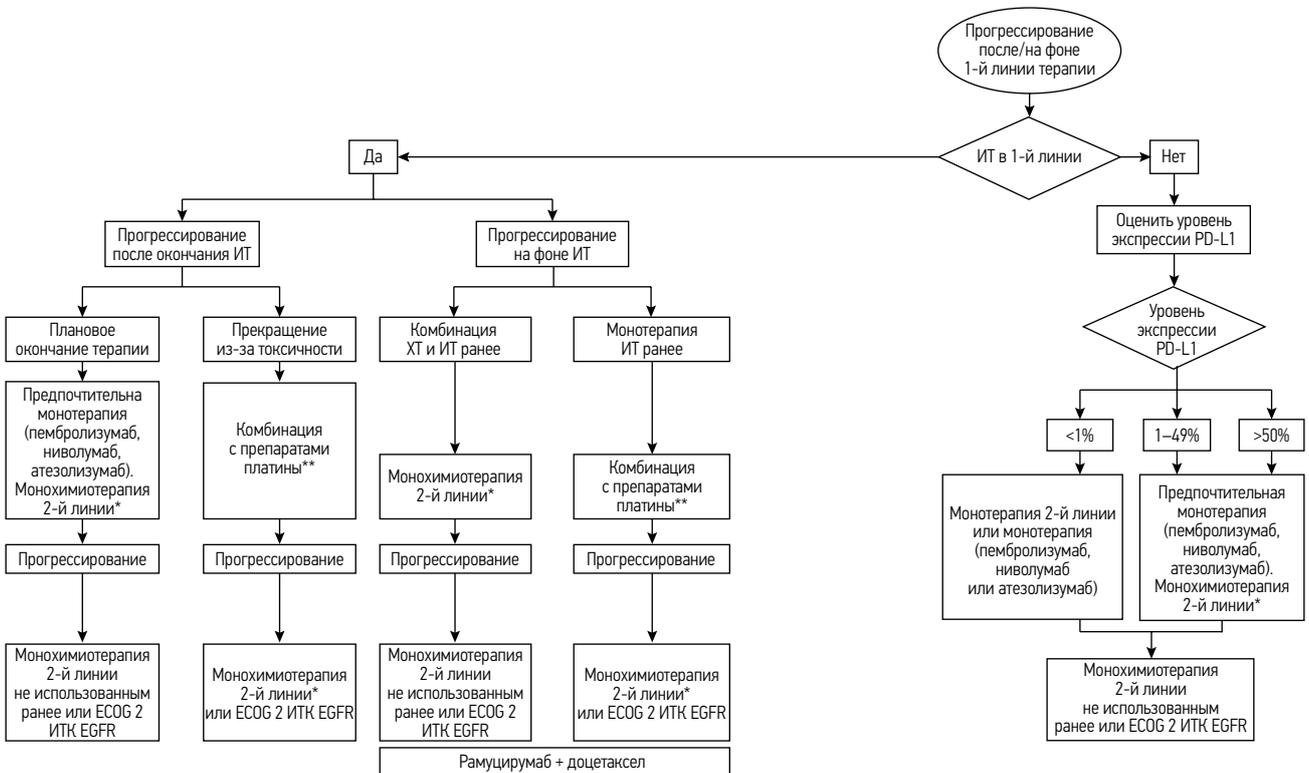


\*Пациентам с I стадией НМРЛ при функциональности, высоком риске хирургических осложнений или отказе пациента от хирургического лечения рекомендуется радикальная ЛТ. При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуются ХТ, ХЛТ или ЛТ. При T1-2N0 стадии в случае невозможности проведения хирургического лечения возможно проведение стереотаксической гиподифракционной радиотерапии с использованием крупных доз за фракцию (РОД 12 Гр, СОД 48-56 Гр).  
Примечание. ОСГ – остеосцинтиграфия, ФБС – фибробронхоскопия.

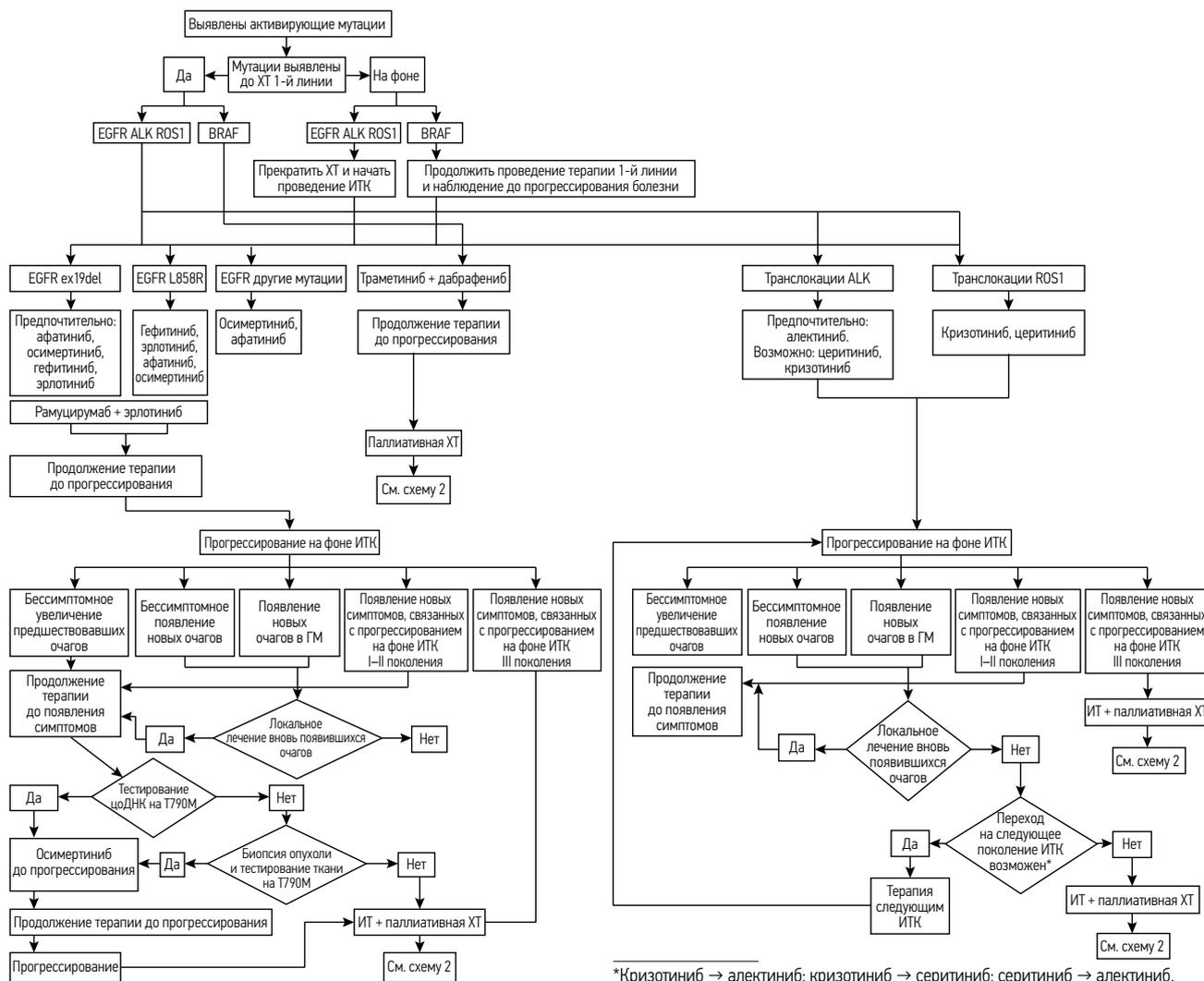


<sup>1</sup>Пеметрексед, гемцитабин, венорелбин; пембролизумаб целесообразно использовать у больных с наличием данных об экспрессии PD-L1 (CheckMate-049).  
<sup>2</sup>На настоящий момент для аденокарциномы легкого зарегистрированы следующие режимы:  
 • атезолизумаб\*\* 1200 мг + паклитаксел\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> (для пациентов-азиатов – 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин\*\* AUC-6 + бевацизумаб\*\* 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день курса; 4 курса;  
 • пембролизумаб\*\* 200 мг + пеметрексед\*\* 500 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> (карбоплатин\*\* AUC-6) в/в капельно 1 раз в 3 нед; 4 курса;  
 • для плоскоклеточного РЛ без учета PD-L1 статуса: пембролизумаб\*\* 200 мг + паклитаксел\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + карбоплатин\*\* AUC-6 в 1-й день курса каждые 3 нед; 4 курса.  
<sup>3</sup>В рутинной практике рекомендовано тестирование на наличие мутаций *EGFR*, *BRAF* и транслокаций *ALK/ROS1*. Крайне желательно исследование прочих активирующих мутаций.  
<sup>4</sup>Терапия «пембролизумаб ± пеметрексед» или «атезолизумаб ± бевацизумаб» проводится до прогрессирования заболевания.

**Примечание.** цоДНК – циркулирующая опухолевая ДНК.



**Изменения в тексте блоков:**  
*EGFR Ex 19 del:* осимертиниб\*, афатиниб, gefитиниб, эрлотиниб  
*EGFR L858R:* осимертиниб\*, афатиниб, gefитиниб, эрлотиниб  
 \*Осимертиниб продемонстрировал преимущество по сравнению с ИТК EGFR 1-го поколения как при мутации EGFR ex 19 del, так и при мутации EGFR L858R.



**Приложение В. Информация для пациента**

Рекомендации врача-онколога (специалиста по химиотерапии) при осложнениях ХТ для пациентов.

**При повышении температуры тела до 38°C и выше:**

- начать прием антибиотиков по назначению врача;
- провести клинический анализ крови.

**При стоматите:**

- механически и термически щадящая диета;
- частое (каждый час) полоскание рта отварами ромашки, шалфея, коры дуба, смазывание рта облепиховым (персиковым) маслом;
- обработка полости рта (по рекомендации врача).

**При диарее:**

- исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку; можно нежирное мясо, мучное, кисло-молочное, рисовый отвар; показано обильное питье;
- принимать препараты по назначению врача.

**При тошноте:**

- принимать препараты, назначенные врачом.

**Приложение Г1–Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1. Шкала Карновского**

**Название на русском языке:** Шкала Карновского [172].

**Оригинальное название:** Karnofsky Performance Status.

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. Ed. by C MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949.

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** описание уровня функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностей (ходьба, работа и т.д.).

**Содержание (шаблон):**

Процент по шкале	Состояние онкологического больного
100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60	Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40	Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	Умирающий
0	Смерть

**Ключ (интерпретация):** приведен в самой шкале.

**Приложение Г2. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома**

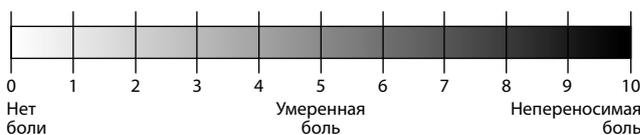
**Название на русском языке:** Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома.

**Оригинальное название:** The Numeric Pain Rating Scale Instructions.

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/numeric-pain-rating-scale>; McCaffery M, Beebe A. Pain: clinical manual for nursing practice. St. Louis: C.V. Mosby, 1989.

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** описать уровень болевого синдрома у пациента.



**Инструкция:** пациенту предлагается отметить на линии 10 см степень выраженности боли по шкале от 0 до 10.

**Ключ:** 1-3 балла – слабая боль; 4-7 баллов – умеренная боль; более 8 баллов – сильная боль.

**Приложение Г3. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии Всемирной организации здравоохранения/ECOG**

**Название на русском языке:** шкала оценки тяжести состояния пациента по версии Всемирной организации здравоохранения /ECOG [173].

**Оригинальное название:** The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS).

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностей (ходьба, работа и т. д.).

**Содержание:**

Балл	Уровень функционирования пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все так, как и до заболевания
1	Пациент не способен выполнять тяжелую работу, но может выполнять легкую или сидячую (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Пациент мертв

**Ключ (интерпретация):** приведен в самой шкале.

## От главного редактора

Добрый день, уважаемые коллеги!

С большим удовольствием хочу представить вашему вниманию публикацию на очень интересную и актуальную тему. Хорошо известна все возрастающая роль некоммерческих профессиональных организаций во всем мире. Их создание и активность в нашей стране происходят несколько медленнее, но уже есть опыт, понимание траектории развития, совершенствуются формы деятельности, определяется круг насущных проблем по разным специальностям. Онкология – одно из самых быстро и эффективно развивающихся направлений современной медицины. В нашей стране успешно функционирует несколько онкологических профессиональных сообществ, которые при общности основной цели деятельности по-своему решают те или иные злободневные задачи. Нет сомнений в том, что поистине продуктивной их деятельность может быть только при адекватном взаимодействии.

Авторы представленной статьи во главе с академиком РАН И.Е. Хатьковым взяли на себя труд осуществить анализ мультидисциплинарного взаимодействия российских профессиональных сообществ в онкологии. Эта тема не нова в принципе, но такого анализа на примере российских сообществ ранее не публиковалось, в то время как обсуждение мультидисциплинарного взаимодействия российских профессиональных сообществ в онкологии, несомненно, назрело. Значимо, что исследователи приводят результаты сравнительного анализа актуальности программ онкологических конференций с разницей в 10 лет (2011–2021 гг.). Используя современную методологию, авторы решают поставленные цели, обеспечив полноту обсуждения результатов, и делают правомочные и обоснованные выводы.

Эти сведения будут в дальнейшем интересны для осуществления сравнительного анализа с деятельностью международных сообществ и послужат повышению информированности потенциальной аудитории в быстро обновляющейся научной составляющей клинической онкологии.

Надеюсь, что публикация вызовет интерес аудитории нашего журнала и будет способствовать улучшению качества оказания специализированной помощи онкологическим пациентам.



ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# О мультидисциплинарном взаимодействии российских профессиональных сообществ в онкологии

И.Е. Хатьков<sup>1-3</sup>, И.И. Андреяшкина<sup>1,2</sup>, Е.Е. Зеленова<sup>4,5</sup>, И.Д. Троценко<sup>✉1,4</sup>

<sup>1</sup>РОО «Московское онкологическое общество», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

**Обоснование.** Для эффективного лечения онкологических заболеваний необходима правильная организация междисциплинарных коммуникаций специалистов. Подобный подход должен реализовываться в том числе в рамках образовательных мероприятий, организуемых профессиональными сообществами.

**Цель.** Проанализировать эффективность взаимодействия профессиональных онкологических сообществ и врачей-экспертов на площадках образовательных мероприятий в России как реакцию на беспрецедентный рост научного знания в онкологии.

**Материалы и методы.** В качестве материала для исследования использованы программы образовательных мероприятий, организованных онкообществами. Проанализированы ключевые слова названий докладов в 2012 и 2021 г. и особенности сетевой структуры взаимодействия докладчиков на образовательных мероприятиях в 2021 г.

**Результаты.** В 2021 г. наблюдалось значительное расширение спектра обсуждаемых тематик по сравнению с 2012 г., одновременно эксперты стали значительно реже употреблять термины «диагностика», «профилактика», «лучевая терапия» и др. Сетевая структура взаимодействий профессиональных сообществ и междисциплинарных связей экспертов на образовательных мероприятиях неоднородна, ряд сообществ активно сотрудничает, тогда как другие проявляют закрытую позицию. На уровне систематического мультидисциплинарного взаимодействия экспертов также наблюдается недостаточное представительство патоморфологов, генетиков и других специалистов.

**Заключение.** Профессиональным сообществам, занимающимся проблемами онкологических заболеваний, необходимо проводить регулярную работу по мультидисциплинарной консолидации компетенций и широкому обсуждению клинического опыта на площадках научно-образовательных мероприятий.

**Ключевые слова:** профессиональные сообщества, онкология, мультидисциплинарные взаимодействия, научно-образовательные мероприятия

**Для цитирования:** Хатьков И.Е., Андреяшкина И.И., Зеленова Е.Е., Троценко И.Д. О мультидисциплинарном взаимодействии российских профессиональных сообществ в онкологии. Современная Онкология. 2022;24(3):305–312. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201801

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

### Информация об авторах / Information about the authors

✉Троценко Иван Дмитриевич – канд. мед. наук, исполнительный дир. РОО «Московское онкологическое общество», дир. Научно-образовательного ресурсного центра «Высокопроизводительные методы геномного анализа» ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: trotsenko-id@rudn.ru; ORCID: 0000-0002-6667-0125; SPIN-код: 5522-4303

✉Ivan D. Trotsenko – Cand. Sci. (Med.), Moscow Cancer Society, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: trotsenko-id@rudn.ru; ORCID: 0000-0002-6667-0125; SPIN code: 5522-4303

# Multidisciplinary interaction of Russian professional communities in oncology

Igor E. Khatkov<sup>1–3</sup>, Irina I. Andreyashkina<sup>1,2</sup>, Ekaterina E. Zelenova<sup>4,5</sup>, Ivan D. Trotsenko<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Moscow Cancer Society, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** The effective treatment of oncological diseases requires the proper organization of interdisciplinary communication between specialists. Such an approach should be implemented in educational events organized by professional communities.

**Aim.** To analyze the effectiveness of interaction between professional oncology communities and expert physicians on the platforms of educational events in Russia as a response to the unprecedented growth of scientific knowledge in oncology.

**Materials and methods.** We studied educational events programs organized by oncological communities. The keywords of the report titles in 2012 and 2021 and the features of the networking structure of the speakers at the educational events in 2021 were analyzed.

**Results.** In 2021, there was a significant expansion of the range of topics discussed compared to 2012, while experts began to use the terms "diagnosis", "prevention", "radiotherapy", and others much less frequently. The network structure of professional community interactions and interdisciplinary connections of experts at educational events is heterogeneous; some communities actively cooperate, while others show a closed position. At the level of systematic multidisciplinary expert interaction, there is also an underrepresentation of pathologists, geneticists, and other specialists.

**Conclusion.** The oncology professional community needs to regularly work on multidisciplinary consolidation of competencies and broad discussion of clinical experience at scientific and educational events.

**Keywords:** professional communities, oncology, multidisciplinary interaction, scientific and educational events

**For citation:** Khatkov IE, Andreyashkina II, Zelenova EE, Trotsenko ID. Multidisciplinary interaction of Russian professional communities in oncology. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):305–312. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201801

## Введение

Лечение онкологического заболевания требует участия мультидисциплинарной команды хирургов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов, патоморфологов, генетиков, врачей других специальностей и т.д. Эффективность структуры коммуникации специалистов определяет уровень профессиональных знаний каждого члена команды, возможность говорить на одном, современном языке медицины.

Про особенности и модели эффективной мультидисциплинарной коллаборации в онкологии написано достаточно много [1–3], успех подобного подхода зависит от глобальных (на уровне государственной или региональной структуры онкологической помощи) или локальных (на уровне профессиональных команд отдельных клиник) особенностей контекста онкологической помощи. Иным, не менее важным, аспектом в определении эффективности мультидисциплинарного подхода на системном уровне является характер обмена научной информацией между профессиональными медицинскими сообществами как носителями экспертизы [4, 5].

Организуемые профессиональными медицинскими сообществами научно-образовательные мероприятия можно рассматривать в качестве информационных хабов, осуществляющих трансляцию новых знаний и клинического опыта на широкую профессиональную аудиторию. Правильная организация междисциплинарных информационных потоков может способствовать системному и эффективному распространению информации. В данной работе мы попытались выяснить, насколько эффективно выстраивается взаимодействие профессиональных онкологических сообществ и экспертов друг с другом на площадках мероприятий и обеспечивает ли это взаимодействие необходимый уровень мультидисциплинарного обсуждения научной информации и клинического опыта.

Вопрос оценки эффективности, пожалуй, один из самых сложных. Что значит: «взаимодействие эффективно или недостаточно эффективно»? На основании каких критериев можно определить степень эффективности профессионального взаимодействия? И здесь можно попытаться оценить, как менялась повестка онкологических конференций в те-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Хатьков Игорь Евгеньевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., председатель РОО «Московское онкологическое общество», дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», гл. внештат. специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, зав. каф. факультетской хирургии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: [ihatkov@gmail.com](mailto:ihatkov@gmail.com); ORCID: 0000-0002-4088-8118; SPIN-код: 5128-5820

**Андрейшкіна Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, член правления РОО «Московское онкологическое общество», вед. науч. сотр. научного отд. общей онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зам. гл. внештат. специалиста по онкологии. E-mail: [i.andreyashkina@mknc.ru](mailto:i.andreyashkina@mknc.ru); ORCID: 0000-0003-2646-499X

**Зеленова Екатерина Евгеньевна** – стажер-исследователь Научно-образовательного ресурсного центра «Высокопроизводительные методы геномного анализа» ФГАУ ВО РУДН, врач-генетик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: [zelenovayeye@gmail.com](mailto:zelenovayeye@gmail.com); ORCID: 0000-0002-2197-8863; SPIN-код: 6823-6353

**Igor E. Khatkov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Moscow Cancer Society, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: [ihatkov@gmail.com](mailto:ihatkov@gmail.com); ORCID: 0000-0002-4088-8118; SPIN code: 5128-5820

**Irina I. Andreyashkina** – D. Sci. (Med.), Moscow Cancer Society, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: [i.andreyashkina@mknc.ru](mailto:i.andreyashkina@mknc.ru); ORCID: 0000-0003-2646-499X

**Ekaterina E. Zelenova** – geneticist, People's Friendship University of Russia (RUDN University), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: [zelenovayeye@gmail.com](mailto:zelenovayeye@gmail.com); ORCID: 0000-0002-2197-8863; SPIN code: 6823-6353

**Таблица 1. Наиболее часто употребляемые в названиях докладов термины в 2012 и 2021 г.**  
Table 1. The most commonly used terms in the report titles in 2012 and 2021

2012		2021	
термин	частота повторений, %	термин	частота повторений, %
Метастаз	16	Иммуно-	16
Диагностика	15	Метастаз	15
РМЖ	15	РМЖ	15
Рак легкого	9	Рак легкого	15
Химиотерапия	9	Рак желудка	7
Профилактика	8	Диагностика	7
Хирургия	8	Меланома	7
Таргетная	8	Колоректальный	6
Молекулярно-	7	Генетика/ генетический	6
Почечно-	6	Почечно-	5

**Примечание.** РМЖ – рак молочной железы.

чение последнего десятилетия, какие новые темы расширили границы научной дискуссии и готово ли научное сообщество к взвешенному, мультидисциплинарному и широкому обсуждению этих тем? Для этого сначала мы сравнили частоту использования ключевых онкологических терминов в названиях докладов на конференциях в 2012 и 2021 г., а затем на основе сетевого анализа выступлений докладчиков на мероприятиях онкологических сообществ в 2021 г. проанализировали структуру взаимодействия профессиональных сообществ и экспертов. Это позволило сделать некоторые выводы о том, как научное сообщество отвечает новым вызовам научной повестки.

## Материалы и методы

На I этапе из открытого доступа в сети Интернет выгружены программы научно-образовательных мероприятий, организованных онкообществами в 2012 и 2021 г. После процедуры лемматизации и объединения однокоренных слов отобраны профессиональные термины, фигурирующие в названиях докладов конференций 2 раза и чаще (2012 г. – 169 терминов, 1214 повторений; 2021 г. – 214 терминов, 3130 повторений). Цифры наглядно демонстрируют, что повестка 2021 г. шире, а информационный поток значительно объемнее по сравнению с 2012 г. Далее для каждого термина вычислена относительная частота употребления (в процентах от суммы повторений всех терминов). Сравнение по частоте употребления терминов в 2012 и 2021 г. позволило сформировать рейтинг популярных тем научной повестки.

На II этапе мы попытались определить, существуют ли систематические закономерности участия докладчиков в мероприятиях профессиональных сообществ? Случайны ли взаимные встречи лекторов-экспертов в программах мероприятий? Не формируют ли выступающие эксперты закрытые сообщества, за пределы которых информация широко не распространяется? Для этого выполнен сетевой анализ структуры взаимодействия профессиональных сообществ и докладчиков на конференциях, конгрессах, научно-практических школах и др. в 2021 г. Проанализированы программы 182 мероприятий, организованных 11 национальными профессиональными онкологическими сообществами – Ассоциацией онкологов России (АОР), Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), Российским обществом онкоурологов (РООУ), Российским

**Таблица 2. Меры центральности узла в анализе сетевой модели**  
Table 2. Measures of node centrality in network model analysis

Степень узла (degree)	Количество связей, исходящих из узла. Чем выше степень, тем больше связей у этого узла с другими
Степень посредничества узла (betweenness)	Частота, с которой через данный узел проходит маршрут, соединяющий другие узлы графа друг с другом. Чем выше посредничество узла, тем большее значение он имеет в качестве информационного хаба
Степень близости узла (closeness)	Обратная величина суммы длин кратчайших путей между узлом и всеми другими узлами графа. Чем центральнее узел, тем ближе он ко всем другим узлам

обществом онкопатологов (РООП), Ассоциацией онкологов Северо-Запада (АОСЗ), Российским обществом специалистов по опухолям головы и шеи (РОСОГШ), Обществом специалистов-онкологов по опухолям репродуктивной системы (ОСОРС), Ассоциацией специалистов по проблемам меланомы Меланома.ПРО, Российским обществом специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы у женщин (РОСОРС), Ассоциацией директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии (АДИОР). Всего на этих мероприятиях, в которых приняли участие 1379 докладчиков 47 специальностей<sup>1</sup> из 87 городов, сделано 2728 докладов.

Важной методической задачей исследования стало извлечение из списка докладчиков, фигурировавших в программах мероприятий, групп экспертов, которые закономерно встречались на одних и тех же площадках и формировали устойчивую сеть взаимодействий. Для этой цели выбран алгоритм извлечения основных ребер сетевого графа на основе backbone-модели [6, 7], важным преимуществом которого является возможность извлечения из хаотической сети взаимодействий только статистически значимых связей (на основе сравнения исследуемой сети с алгоритмически генерируемыми методами Монте-Карло случайными сетями). Из анализа исключены все узлы (научно-образовательные мероприятия в случае анализа сетевой структуры взаимодействия профессиональных сообществ и докладчики в случае анализа сетевой структуры взаимодействия экспертов на мероприятиях), имеющие менее двух связей с соседями, так как они, по сути, являются тупиками на пути распространения информации. Это позволило сосредоточить исследование только на систематически взаимодействующих сообществах и экспертах. Все вычисления выполнялись в статистической среде R.

## Результаты

Сравнение частот употребления онкологических терминов в названиях докладов конференций в 2012 и 2021 г. позволило сформировать список 10 наиболее часто повторяющихся понятий для каждого года (табл. 1).

На рис. 1, 2 представлены термины конференций 2012 и 2021 г. в формате облака слов, где размер шрифта отражает частоту повторений термина. Рис. 1, 2 в общих чертах позволяют предположить тенденции изменения научной повестки, но оценить детали по ним трудно. Подробнее исследовать эти закономерности позволяют рис. 3, 4, демонстрирующие динамику изменения частоты употребления терминов при сравнении 2012 и 2021 г.

В 2021 г. на гребне информационной волны, закономерно отражая мировые тенденции, оказалась «иммуно-/иммуноterapia», потянувшая за собой «рак легкого», «меланому», «рак желудка», «опухоль головы и шеи», «колоректальный рак», также веянием времени оказались «исследования реальной клинической практики (RWE)» и «COVID/пандемия».

<sup>1</sup>Здесь для упрощения интерпретации результатов в анализ включены только медицинские специальности. Специальности сгруппированы по следующему принципу: онкология – врачи-онкологи различных клинических направлений (абдоминальная онкология, торакальная онкология, опухоли головы и шеи, онкоурология, онкогинекология, химиотерапия и т.д.); лучевая терапия; патоморфология; генетика/онкогенетика; врачи других клинических дисциплин – объединяет все клинические дисциплины (терапия, кардиология, эндокринология, специалисты лучевой/лабораторной диагностики и т.д.); сестринское дело; фундаментальная медицина – специалисты медико-биологических направлений.



программе) не гарантирует более широкого и эффективного распространения информации. За моделирование траекторий информационных потоков отвечают другие механизмы, раскрыть которые помогает анализ сетевых характеристик узлов (а в данном случае мероприятий) графа, так называемых мер центральности<sup>2</sup>, таких как степень узла, степень посредничества и степень близости узла (табл. 2).

Используя эти характеристики в модели кластерного (по методу Варда) и дискриминантного анализа, мы классифицировали мероприятия по степени их влияния на распространение информации в сети взаимодействий экспертов (рис. 6).

Как видно на рис. 6, мероприятия образуют 3 достаточно хорошо разделяемые группы, характеризующиеся низкой (low centrality), умеренной (middle) и высокой (high centrality) степенью центральности, вследствие чего по-разному влияют на масштаб распространения информации.

Интересно, что ни количество докладов в программе, ни «научный вес» (ученая степень/научное звание) докладчиков не превращали мероприятие в информационный хаб, оказывающий значительное влияние на информационные потоки. Эти показатели мероприятий незначительно отличались. Единственным фактором в модели, отличающим «центральные» мероприятия, стало разнообразие специальностей докладчиков. Если на мероприятиях, которые модель определила как значительно влияющие на распространение информации, почти в 55% случаев систематически выступали докладчики трех и более специальностей, то только лишь 14% мероприятий с низким и средним уровнем влияния на распространение информации могли похвастаться подобным разнообразием.

Таким образом, только мероприятия с участием мультидисциплинарной команды докладчиков могут претендовать на роль информационных хабов в эффективной маршрутизации научного обмена, но только при условии систематического участия этих докладчиков в других мероприятиях. Безусловно, ключевое значение имеет личность эксперта, но стратегия формирования программы научного мероприятия – это иной вопрос.

### Анализ сетевой структуры взаимодействия лекторов-экспертов на конференциях

Вторым важным аспектом мультидисциплинарной дискуссии является анализ структуры взаимодействия докладчиков на мероприятиях профессиональных сообществ. Из 1379 докладчиков 865 являлись онкологами (здесь в одну группу объединены специалисты различных клинических онкологических специальностей), 84 – лучевыми терапевтами, 66 – патоморфологами, 21 – генетиками, 253 – представителями других клинических дисциплин, 64 – специалистами фундаментальной медицины и 26 – средним медицинским персоналом.

Также в табл. 3, 4 приведены данные по регионам и наличию ученой степени/научного звания докладчиков.

Остальные 77 городов представлены меньшим числом докладчиков.

Если в отношении научного веса докладчиков программы выглядят достаточно сбалансированными, то распределение докладчиков по регионам отчетливо смещено в пользу Москвы и Санкт-Петербурга, тогда как представительство других городов ограничивается несколькими процентами. Этот факт имеет два важных следствия: во-первых, учитывая масштабы страны, столь неравномерное представительство регионов сильно ограничивает распространение информации и обсуждение региональных особенностей клинической практики в онкологии; во-вторых, даже если регион участвует в онкологических мероприятиях, но делает это не систематически (т.е. докладчики из региона толь-

Рис. 5. Сетевой анализ структуры взаимодействия онкологических профессиональных сообществ (узлы – мероприятия, проводимые профессиональными сообществами; ребра – связи мероприятий через лекторов, принимающих участие в этих мероприятиях; цвет узла – ассоциация, организовавшая мероприятие; размер узла – количество докладов в программе мероприятия).

Fig. 5. Network analysis of the interaction structure of oncology professional communities (nodes are events held by professional communities; ribs are links of events through the speakers participating in these events; the color of the node is the association that organized the event; node size represents the number of reports in the event program).

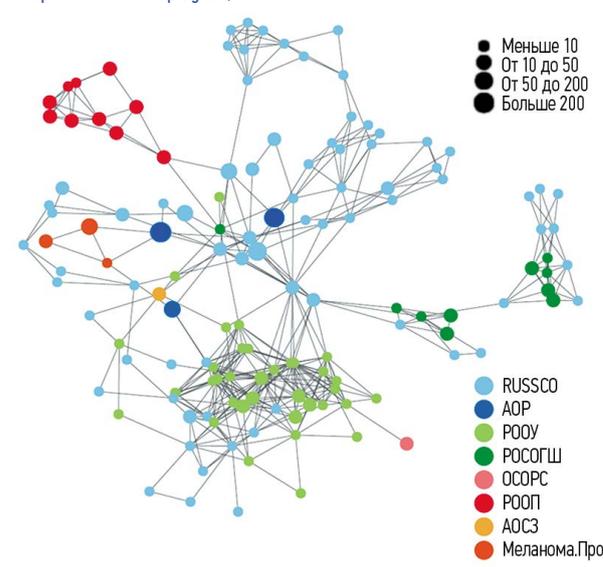
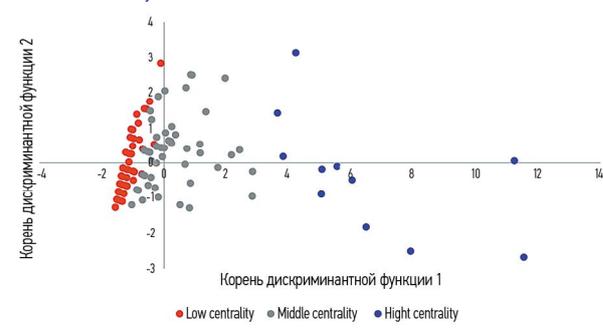


Рис. 6. Классификация мероприятий по влиянию на эффективность распространения информации (корень дискриминантной функции – решение линейного уравнения для определения координаты объекта в двумерной модели).

Fig. 6. Classification of events by their impact on information dissemination efficiency (the root of the discriminant function is the solution of a linear equation to determine the object coordinate in a two-dimensional model).



ко эпизодически участвуют в мероприятиях или не приглашают коллег на свои мероприятия), регион выпадает из сети обмена научными знаниями.

Сетевой анализ взаимодействия докладчиков на конференциях проведен с помощью подхода, аналогичного анализу взаимодействия сообществ, но в качестве узлов здесь выступают не мероприятия, а сами докладчики, связи между ними обозначают их систематическое соседство в программе одного и того же мероприятия. Используемый статистический алгоритм позволяет изучить взаимоотношения докладчиков разных специальностей, географию их научного взаимодействия и другие аспекты (рис. 7).

На рис. 7 видно, что сеть взаимодействия экспертов состоит из отдельных групп, часто не связанных друг с другом. Такие закрытые группы могли сформироваться согласно географическому принципу или другим неформальным меха-

<sup>2</sup>Мера центральности узла в теории графов и анализе сетей определяет наиболее важные вершины графа. Применяется для выявления ключевых узлов инфраструктуры сети.

Таблица 3. Регион проживания докладчика (десять в наибольшей степени представленных регионов)  
Table 3. Speakers' region of residence (ten most represented regions)

Регион проживания докладчика	Число докладчиков, абс. (%)
1. Москва	737 (53,4)
2. Санкт-Петербург	278 (20,2)
3. Казань	22 (1,6)
4. Нижний Новгород	21 (1,5)
5. Краснодар	18 (1,3)
6. Обнинск	17 (1,2)
7. Красноярск	16 (1,2)
8. Иркутск	15 (1,1)
9. Томск	15 (1,1)
10. Ростов-на-Дону	15 (1,1)

Таблица 4. Научный уровень докладчиков (наличие ученой степени/научного звания)  
Table 4. Scientific level of speakers (scientific degree/academic rank)

Ученая степень/научное звание докладчика	Число докладчиков, абс. (%)
Нет степени	480 (34,8)
Кандидат наук	473 (34,3)
Доктор наук/профессор	371 (26,9)
Член-корреспондент/академик РАН	55 (4)

Таблица 5. Медицинские специальности докладчиков, систематически выступающих на мероприятиях  
Table 5. Medical specialties of speakers who frequently speak at events

Специальность докладчика	Число докладчиков, абс. (%)
Онкология	142 (73)
Лучевая терапия	11 (6)
Патоморфология	8 (4)
Генетика	6 (3)
Другие клинические дисциплины	19 (10)
Фундаментальная медицина	4 (2)
Сестринское дело	5 (3)

низмам. Кроме того, сетевой график демонстрирует дисбаланс между числом онкологов и врачей других профессий, что, безусловно, затрудняет мультидисциплинарную коммуникацию.

Из 1379 докладчиков различных специальностей, по данным сетевого анализа, систематически взаимодействовали друг с другом только 195 (14%), остальные специалисты появлялись в программах мероприятий эпизодически. При этом среди выступающих не наблюдалось большого разнообразия медицинских специальностей. В табл. 5 представлены специальности регулярно выступавших докладчиков.

Как видно из табл. 5, на 142 онколога приходится только 11 лучевых терапевтов, 8 патоморфологов, 6 генетиков и т.д. Эти цифры сильно отличаются от того разнообразия специальностей, которое описано выше. А все дело в регулярности выступлений и систематичности обмена научным опытом.

География взаимодействий онкологов согласно сетевому анализу ограничивается в основном пятью крупными городами (как и ранее, имеется в виду город проживания эксперта как носителя опыта региона). В топ-5 входят Москва,

Санкт-Петербург, Томск, Новосибирск, Ростов-на-Дону, причем на долю Москвы и Санкт-Петербурга приходится почти 90% докладчиков, а список, как мы видим, отличается от списка городов, представленных в табл. 3 (рис. 8).

Это еще раз доказывает, что для укрепления межрегиональных связей и связей с национальной онкологической сетью экспертов необходимо систематическое планирование участия в мультидисциплинарных научно-образовательных мероприятиях.

## Обсуждение

Подводя итог этой аналитической работе, в первую очередь необходимо отметить, что работа имела определенные ограничения, связанные с отсутствием доступа к некоторым программам мероприятий, кроме того, в анализ не включены мероприятия неонкологических сообществ, на которых также могли обсуждаться вопросы онкологии. Тем не менее, так как объем недоступных данных не превышал 10%, можно утверждать, что существенного влияния на выявленные тенденции они не окажут. Кроме того, носителями научной информации являются не только докладчики, но и аудитория, воспринимающая информацию. В этой работе мы говорим в первую очередь о структуре активного публичного взаимодействия экспертов, оставляя за рамками механизмы пассивного распространения информации слушателями.

Механизмы взаимодействия профессиональных сообществ – это в целом малоизученная тема в российской социологии [8], поэтому данная работа не преследует цели предложить готовые решения по оптимизации структуры междисциплинарных связей; основной задачей исследования являются констатация и обсуждение некоторых рисков для дальнейшего развития онкологических дисциплин, которые мы смогли наблюдать по результатам анализа.

Сегодня профессиональное онкологическое сообщество столкнулось с беспрецедентным расширением спектра научной повестки. Как естественное отражение диверсификации профессионального знания развиваются отдельные специалитеты, такие как онко-патоморфология, онкогенетика и др. Безусловно, участвуя в определении тактики лечения «у постели больного», эти специалисты должны быть в не меньшей степени вовлечены в научную дискуссию на площадках мероприятий профессиональных сообществ. То же касается и других медицинских специальностей. Конечно, формирование мультидисциплинарной программы не должно становиться самоцелью мероприятия, но совершенно очевидно, что приглашенные специалисты должны систематически участвовать в сети междисциплинарного взаимодействия онкологов, участие «случайных» экспертов прерывает информационный путь. Только методичное взаимодействие будет формировать и регулярно обновлять широкие информационные потоки.

Формирование стратегических направлений научной повестки, вероятно, – одна из важнейших задач профессионального сообщества. Отсутствие стратегического планирования в этом отношении может привести к тому, что стохастические или иные не имеющие отношения к клинической медицине факторы будут оказывать мало прогнозируемое влияние на формирование рейтинга научных тем. Как отдельный фактор риска необходимо отметить, что без системного и регулярного контроля научной повестки со стороны профессионального сообщества ее искажение будет происходить незаметно для аудитории, так как фокус внимания участников всегда будет сосредоточен на «интересных здесь и сейчас» темах. При этом из контекста обсуждения могут ускользать целые тематические направления и отдельные дисциплины.

Видимо, нечто подобное мы наблюдаем при сравнении научных докладов конференций 2012 и 2021 г. Нет сомнения в том, что такой дисбаланс вредит целостному восприятию специальности «онкология», в особенности молодыми специалистами. Одновременно и структура взаимодействий сообществ (рис. 6) выглядит весьма неоднородной. В пер-

Рис. 7. Сетевая структура взаимодействия лекторов на конференциях. Цвет узла обозначает профессию, а размер – ученую степень докладчика.  
Fig. 7. Networking structure for speakers interaction at conferences. Node color indicates the profession and the size indicates the speaker's degree.

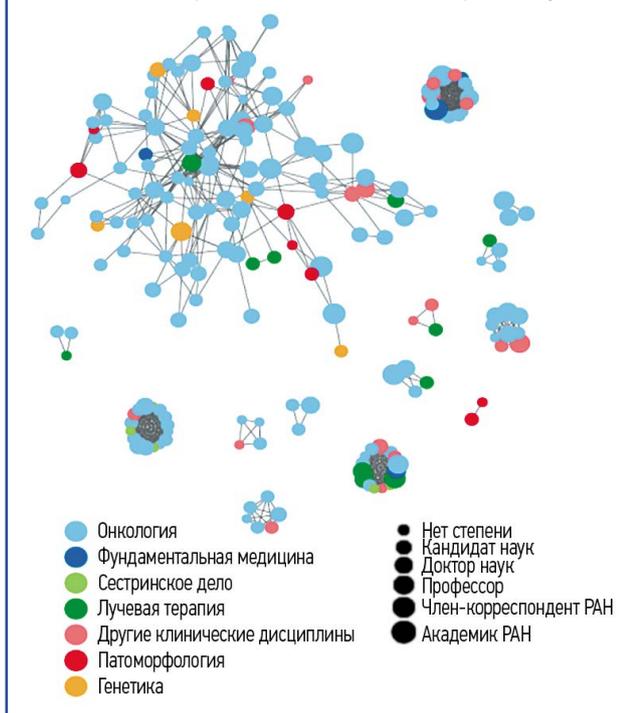
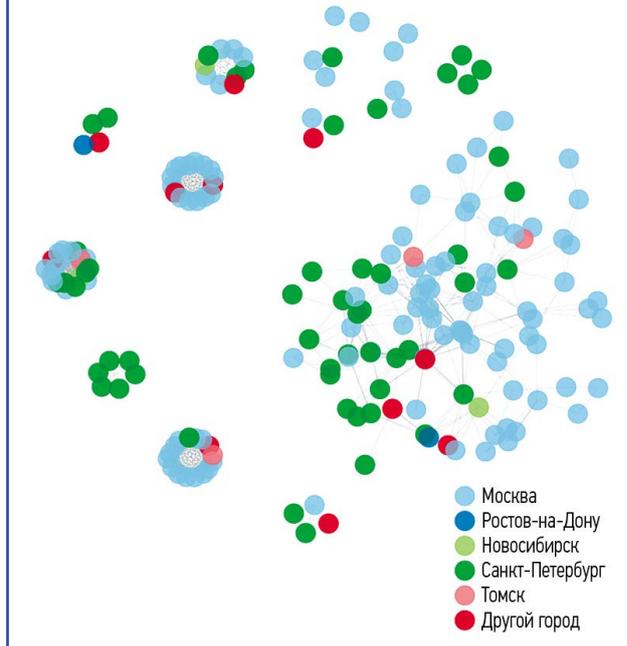


Рис. 8. Города, докладчики из которых регулярно взаимодействовали друг с другом.  
Fig. 8. Cities of residence of speakers regularly interacted with each other.



вую очередь сеть взаимодействия не отражает мультидисциплинарного характера связей сообществ. Участвующие в обмене научной информацией общества в основном представляют различные клинические направления онкологии (клиническая онкология, онкогинекология, онкоурология и т.д.), единственное сообщество, определяемое не по нозологическому принципу – РОПП – крайне неохотно взаимодействует с коллегами. Другие профессиональные сообщества (сообщества радиологов, генетиков) вообще не участвовали в систематическом взаимодействии с онкологами, или программы их мероприятий оказались недоступны для анализа. Интересным вопросом остается рациональный уровень взаимодействия сообществ клинических онкологов друг с другом: например, наличие тесных связей между мероприятиями RUSSCO и РООУ является следствием рациональной необходимости или сходства научной повестки, а возможно и дефицита экспертов в данной области?

Хотя на этот вопрос ответа пока нет, важно отметить, что тесное взаимодействие клинических онкологов без систематического привлечения смежных специалистов согласно полученным данным не повышает эффективности распространения научной информации, независимо от масштаба мероприятия. Этот факт может быть принят во внимание при планировании дальнейшей научно-образовательной деятельности профессиональных онкологических сообществ.

Очевидно, что мультидисциплинарное обсуждение не обязательно должно быть реализовано на уровне сообществ специалистов, достаточно участия отдельных экспертов разных специальностей в программах мероприятий. Перед началом обсуждения этого вопроса необходимо сказать, что и представительство онкологов, готовых делиться собственным опытом на площадках конференций, не очень высоко. Об этом можно косвенно судить, сопоставив данные по числу онкологов, работавших в России в 2020 г. [9], и числу выступавших с докладами на мероприятиях в 2021 г.: из 9095 российских онкологов в мероприятиях участвовали 865, т.е. 9,5%, а в систематическом обмене информацией участвовали только 142 эксперта, или 1,6% от общего числа онкологов.

Безусловно, эти цифры не должны восприниматься как призыв для каждого онколога регулярно представлять свой

опыт со сцены, но, с другой стороны, сложно отрицать, что публичное обсуждение – это, пожалуй, лучший способ обмена опытом и перцепции новых знаний. А такая возможность, как мы видим, доступна в лучшем случае только каждому 10-му онкологу в России, не говоря уже о неприемлемо малом числе регулярно выступающих экспертов.

Мы также можем констатировать недостаточный уровень мультидисциплинарного взаимодействия экспертов. На одного патоморфолога в сети систематического взаимодействия в среднем приходится 18 онкологов, а на одного онкогенетика – 24 онколога (при том что в программах мероприятий принимали участие 66 патоморфологов и 21 онкогенетик, большинство из них делали это эпизодически). С одной стороны, это отражает соотношение специалистов в клинике, с другой – сетевой анализ демонстрирует, что участие экспертов патоморфологов и генетиков в мероприятиях нерационально. Очевидно, что обеспечить эффективный обмен информацией и достаточный уровень мультидисциплинарной дискуссии при таком положении вещей очень непросто.

Также из анализа следует, что в регулярном обмене научным и клиническим опытом участвуют представители всего пяти регионов России, несмотря на то что география докладчиков в целом значительно шире (87 городов). При этом подавляющее большинство экспертов являются представителями Москвы и Санкт-Петербурга, а эксперты из регионов неактивно привлекаются для систематического обсуждения. Достаточное ли это количество центров компетенций для страны – вопрос для отдельного обсуждения.

В любом случае задача эффективной маршрутизации информационных потоков научных знаний требует мультидисциплинарного планирования и должна быть систематизирована на уровне национальных онкологических сообществ. Задачей же региональных представительств онкосообществ является планирование систематического и регулярного представления собственного опыта на мероприятиях с участием междисциплинарной команды коллег.

Продоланный анализ поднимает перед профессиональными онкологическими сообществами большой пласт стратегических вопросов по развитию междисциплинарных взаимодействий научной онкологической школы. Среди фундаментальных вопросов для дальнейшего ана-

лиза важно отметить задачи по расширению мультидисциплинарных контактов профессиональных сообществ, и не только в области клинической онкологии. В частности, взаимодействие с сообществами среднего медицинского персонала и фундаментальной медицины позволило бы оптимизировать подходы к лечению пациентов и обеспечить эффективную трансляцию исследовательских разработок в практическую медицину. Отдельного обсуждения заслуживает включение в эту систему взаимодействий молодых ученых, представителей немедицинских специальностей и бизнеса.

В качестве утилитарных задач, которые могут быть решены с помощью разработанного инструментария, можно упомянуть формирование стратегии продвижения личного бренда эксперта, лечебного учреждения и так далее путем систематического планирования взаимодействия с онкологической экспертной сетью, формирование эффективных моделей маршрутизации информационных потоков, разработку стратегии и систематизацию взаимодействия с субсетями экспертов для получения консолидированного экспертного заключения и т.д.

### Заключение

1. Мы наблюдаем значительное расширение и диверсификацию информационной повестки онкологических конференций, однако без системного планирования программ включение новых тем может происходить за счет вытеснения других, в том числе фундаментальных, вопросов.

2. Необходимо расширение сети взаимодействий и профессиональной диверсификации профессиональных сообществ, в фокусе внимания которых лежат задачи по диагностике и лечению онкологических заболеваний.

3. Повышение уровня мультидисциплинарности при формировании научных программ может привести к повыше-

нию эффективности распространения научной информации в профессиональной онкологической среде.

4. Расширение географии профессиональных связей онкологов будет происходить эффективнее в первую очередь за счет систематического участия докладчиков из регионов в региональных и национальных конференциях.

5. Только активная критическая позиция и экспертиза профессиональных онкологических сообществ в отношении стратегического планирования научной повестки программ мероприятий могут гарантировать сбалансированный и объективный взгляд на формирование национальной онкологической школы.

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

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

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

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

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

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

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Popat S, Navani N, Kerr KM, et al. Navigating Diagnostic and Treatment Decisions in Non-Small Cell Lung Cancer: Expert Commentary on the Multidisciplinary Team Approach. *Oncologist*. 2021;2(2):e306-15.
- Keller DS, Berho M, Perez RO, et al. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;4(17):414-29.
- Liam CK, Liam YS, Poh ME, Wong CK. Accuracy of lung cancer staging in the multidisciplinary team setting. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;4(9):1654-66.
- Lumenta DB, Sendlhofer G, Pregartner G, et al. Quality of teamwork in multidisciplinary cancer team meetings: A feasibility study. *PLoS One*. 2019;2(14):e0212556.
- Fingrut W, Beck LA, Lo D. Building an oncology community of practice to improve cancer care. *Curr Oncol*. 2018;25(6):371-7.
- Domagalski R, Neal ZP, Sagan B. Backbone: An R Package for Backbone Extraction of Weighted Graphs. *PLoS ONE*. 2021;16(1):e0244363.
- Neal Z. The backbone of bipartite projections: Inferring relationships from co-authorship, co-sponsorship, co-attendance and other co-behaviors. *Social Networks*. 2014;39:84-97.
- Лебединцева Л.А. Социология профессий. М.: Юрайт, 2022 [Lebedintseva LA. *Sotsiologiya professii*. Moscow: Iurait, 2022 (in Russian)].
- Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022

# Клинический случай применения нового селективного $\mu$ 1-опиоидного анальгетика Тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза

Г.Р. Абузарова<sup>✉1,2</sup>, Р.Р. Сарманаева<sup>1,2</sup>, Г.С. Алексеева<sup>1</sup>, Ю.В. Бражникова<sup>1</sup>

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

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

## Аннотация

В Российской Федерации создан и зарегистрирован для клинического применения в 2022 г. принципиально новый анальгетик, селективный агонист  $\mu$ 1-опиоидных рецепторов из группы тетрапептидов тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид – Тафалгин. В статье представлен первый опыт успешного применения препарата Тафалгин в лечении хронического болевого синдрома у онкологической пациентки с плохой переносимостью традиционных опиоидов (трамадола, тапентадола, морфина). Исходно интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (Neurological Rating Scale – NRS) оценивалась в 5–7 баллов в покое и до 9 баллов в движении из 10 максимальных. Комбинация 400 мг/сут трамадола с габапентином и нестероидным противовоспалительным препаратом неэффективна; 400 мг/сут тапентадола в комбинации с габапентином и нестероидным противовоспалительным препаратом также без эффекта; 60 мг/сут морфина в таблетках давали достаточный эффект (оценка по NRS составила 2–3 балла), но неукротимая тошнота и рвота не поддавались коррекции и значительно снижали качество жизни. Уменьшение дозы перорального морфина до 20 мг/сут позволило ослабить неблагоприятные явления, что одновременно снизило эффективность обезболивания (оценка по NRS в покое – 4 балла). Тафалгин в дозе 4 мг подкожно – 2, затем 3 раза в сутки уменьшил интенсивность боли до среднесуточного показателя NRS 1,22 балла за первые 3 суток лечения при отсутствии неблагоприятных явлений. Восстановились сон, аппетит, увеличилась физическая активность. Пациентка принимала препарат 84 дня, на протяжении которых прибавила в весе за счет улучшения питания на 5 кг. Препарат сопоставим по эффективности с морфином, но ассоциирован с более благоприятным профилем безопасности. Ограничением для широкого применения является наличие только инъекционной формы для подкожного введения.

**Ключевые слова:** онкология, хронический болевой синдром, лечение онкологической боли, селективные агонисты  $\mu$ 1-опиоидных рецепторов, Тафалгин, тетрапептиды, тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид, новый обезболивающий препарат

**Для цитирования:** Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Алексеева Г.С., Бражникова Ю.В. Клинический случай применения нового селективного  $\mu$ 1-опиоидного анальгетика Тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза. Современная Онкология. 2022;24(3):313–318.

DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

Болевой синдром возникает у 55% онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию, и по мере прогрессирования опухолевого процесса это число увеличивается до 70–90% [1, 2].

Анальгетики неопиоидного и опиоидного ряда или их комбинация достаточно эффективно справляются с этой проблемой, однако у 30% пациентов побочные эффекты настолько сильно выражены, что приходится неоднократно менять препараты, подбирая эффективное и безопасное средство [3].

Опыт показывает, что даже после неоднократной смены опиоида или подбора комбинаций лекарств не всегда удается найти должное сочетание их эффективности и переносимости. Более того, стигматизация использования опиоид-

ных анальгетиков даже у онкологических больных, мифы о том, что все пациенты, получающие опиоиды, становятся наркоманами, широко распространены среди врачей, онкобольных и их родственников. Это усугубляет ситуацию с недостаточной эффективностью терапии боли в онкологии. Поэтому поиск новых препаратов, принципиально новых молекул, а также новых комбинаций с уже имеющимися лекарственными средствами остается актуальным для научных исследований и востребованным в повседневной клинической практике.

Общеизвестно, что в процессе анальгезии участвуют различные типы опиоидных рецепторов. На данный момент установлено много типов и категорий опиоидных рецепторов, но безоговорочно признаны только  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ - и ноцицептивные рецепторы. Однако первым веществом, которое

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Абузарова Гузаль Рафаиловна – д-р мед. наук, рук. Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: abuzarova\_mnioi@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6146-2706

Сарманаева Регина Рашитовна – канд. мед. наук, врач-онколог Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», ассистент каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0727-5758

Алексеева Галина Сергеевна – д-р мед. наук, зам. ген. дир. по лечебной работе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8204-9032

Бражникова Юлия Валерьевна – врач-онколог отд-ния комбинированных методов лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-7895-3085

<sup>✉</sup>Guzal R. Abuzarova – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: abuzarova\_mnioi@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6146-2706

Regina R. Sarmanayeva – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0727-5758

Galina S. Alekseeva – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8204-9032

Yulia V. Brazhnicova – oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7895-3085

# A clinical case of the use of a new selective $\mu$ 1-opioid analgesic Tafalgin in the treatment of chronic cancer pain

Guzal R. Abuzarova<sup>✉1,2</sup>, Regina R. Sarmanayeva<sup>1,2</sup>, Galina S. Alekseeva<sup>1</sup>, Yulia V. Brazhnicova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

In the Russian Federation, tetrapeptide tyrosyl-D-arginyl-phenylalanyl-glycine amide (Tafalgin), a novel analgesic, selective agonist of  $\mu$ 1-opioid receptors, was developed and approved in 2022. The article presents the first experience of the successful use of Tafalgin in treating chronic pain in a cancer patient with poor tolerance to traditional opioids (tramadol, tapentadol, morphine). At baseline, pain severity, according to the Neurological Rating Scale (NRS), was 5–7 points at rest and up to 9 points in motion out of the maximum 10. The combination of 400 mg/day of tramadol with gabapentin and a non-steroidal anti-inflammatory drug was ineffective; 400 mg/day of tapentadol in combination with gabapentin and a non-steroidal anti-inflammatory drug also was ineffective. Morphine tablets 60 mg/day were effective (NRS score of 2–3), but unrelenting nausea and vomiting were unmanageable and significantly reduced quality of life. Reducing the dose of oral morphine to 20 mg/day mitigated adverse events but reduced the effectiveness of pain relief (resting NRS score of 4 points). Tafalgin 4 mg subcutaneously BID, then TID reduced the pain severity to an average daily NRS score of 1.22 over the first 3 days of treatment with no adverse events. Sleep, appetite, and physical activity improved. The patient received Tafalgin for 84 days, and she gained 5 kg due to improved nutrition during that time. The drug is comparable in efficacy to morphine and is associated with fewer adverse events. A limitation to widespread use is the availability of a formulation for subcutaneous injection only.

**Keywords:** oncology, chronic pain, treatment of cancer pain, selective  $\mu$ 1-opioid receptor agonists, Tafalgin, tetrapeptides, tyrosyl-D-arginyl-phenylalanyl-glycine amide, novel analgesic drug

**For citation:** Abuzarova GR, Sarmanayeva RR, Alekseeva GS, Brazhnicova YV. A clinical case of the use of a new selective  $\mu$ 1-opioid analgesic Tafalgin in the treatment of chronic cancer pain. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):313–318. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913

изучали Кэндис Перт и Соломон Снайдер (C. Pert, S. Snader) в 1973 г., был морфин. Когда они выявили его направленное взаимодействие с определенными рецепторами, то дали им название  $\mu$ -рецепторы (мю-опиоидные рецепторы), а позднее были выделены их подтипы –  $\mu$ 1 и  $\mu$ 2. Сейчас принято считать, что стимуляция  $\mu$ 1-рецепторов вызывает супраспинальную анальгезию, а эффекты  $\mu$ 2-рецепторов ответственны за спинальную анальгезию, эйфорию, угнетение дыхания, миоз, ослабление перистальтики желудочно-кишечного тракта и др. [4, 5].

Таким образом, идеальным анальгетиком был бы препарат, селективно взаимодействующий с  $\mu$ 1-опиоидными рецепторами, что дало бы эффективное обезболивание с наименьшим числом побочных эффектов. Одно из исследований отечественных фармакологов в этом направлении было весьма успешным. Начиная с 2004 г. в нашей стране велись работы по скринингу пептидов, которые могли бы быть использованы в качестве таких веществ. В результате в 2006 г. выбор остановился на тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амиде, который признали наиболее перспективным тетрапептидом для дальнейших исследований и разработки лекарственного препарата. Новая субстанция является высокоспецифичным агонистом  $\mu$ 1-опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами (взаимодействие с  $\delta$ -рецепторами на 3 порядка ниже, чем с  $\mu$ -опиоидными рецепторами, с остальными рецепторами взаимодействие не определяется). Препарат получил название Тафалгин.

Тафалгин взаимодействует как с периферическими, так и с центральными рецепторами, однако преимущественно это происходит на спинальном уровне. После того как действующее вещество препарата тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид связывается с  $\mu$ 1-рецепторами, высвобождается G-белковый комплекс, который ингибирует высвобождение клеткой нейротрансмиттеров за счет уменьшения количества циклического аденозинмонофосфата, закрытия кальциевых каналов и открытия калиевых каналов, что, в частности, снижает прохождение болевого сигнала в ноцицепторах. Препарат активизирует антиноцицептивную систему и, таким образом, нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на разных уровнях центральной нервной системы, а также изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

В исследованиях на животных показано, что Тафалгин после однократного подкожного введения крысам распределяется по органам и тканям неравномерно. Наиболее интенсивно препарат проникает в ткани почек, его тканевая доступность в почечной ткани составляет 0,71. Орган-мишень действия препарата Тафалгин – головной мозг – является следующим органом по степени распределения (0,47), что говорит о селективности распределения препарата в орган фармакодинамического действия. Тафалгин достаточно быстро метаболизируется с образованием олигопептидов и аминокислот, идентичных эндогенным. В исследованиях на животных анализ продуктов биотрансформации препарата Тафалгин в образцах плазмы крови крыс после однократного подкожного введения в дозе 1 мг/кг показал, что пептиды и аминокислоты, образующиеся при биотрансформации препарата с учетом его химического строения, являются полными гомологами эндогенных три- и дипептидов и аминокислот, обычных для общего метаболизма организма.

В 2022 г. опубликованы результаты клинических исследований I и II фаз, которые показали высокую анальгетическую эффективность препарата Тафалгин и более благоприятный профиль его безопасности относительно морфина [6].

Клиническая эффективность и безопасность препарата изучена в исследованиях I, II и III фаз. В клиническом исследовании I фазы на 39 здоровых добровольцах наиболее распространенными неблагоприятными явлениями (НЯ) были астения, сухость во рту, гипестезия и дискомфорт в голове. Наблюдаемые НЯ имели легкую степень тяжести, не требовали лечения и в подавляющем большинстве завершились выздоровлением/прекращением. По оценке врачей-исследователей, у всех добровольцев отмечена «хорошая» или «отличная» переносимость препарата Тафалгин. Не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки основных жизненно важных показателей, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, электрокардиографии.

Клиническое исследование II фазы с участием пациентов с болевым синдромом при злокачественных новообразованиях показало приемлемый профиль безопасности и эффективности различных доз препарата Тафалгин. Многократное подкожное введение сопровождалось сопоставимой эффективностью с морфином (раствор для инъекций).

С учетом того, что в исследование включали пациентов с купированным болевым синдромом на фоне применения опиоидного препарата до начала исследования, перевод пациентов на подкожное введение препарата Тафалгин позволил сохранить у них адекватное обезболивание. Интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (Neurological Raiting Scale – NRS) была меньше 3 баллов, что может свидетельствовать о высоком обезболивающем потенциале препарата, сопоставимом с сильными опиоидами.

У пациентов, находившихся на индивидуально подобранной дозе препарата Тафалгин, не зафиксировано эпизодов прорывных болей, а также отсутствовала потребность в переводе на морфин из-за недостаточной эффективности или серьезных нежелательных явлений. У пациентов отмечены такие НЯ, как головокружение, гипотензия, гиперемия кожи, гипертермия, диарея, тошнота, рвота, запор, слабость, седативный эффект, повышение артериального давления, сомнолентность, онемение конечностей, единичные случаи аллергической реакции, дисфория, дезориентация, сухость во рту и др. Все НЯ, как правило, имели легкую или среднюю степень выраженности. Важно подчеркнуть, что опиоид-индуцированные НЯ, которые отмечались у пациентов до начала исследования, после начала терапии препаратом Тафалгин нивелировались или проявлялись в меньшей степени. Это касалось прежде всего таких НЯ, как запор, затрудненное мочеиспускание, снижение аппетита, сухость во рту. Кроме того, в ходе наблюдения за пациентами врачи-исследователи отметили меньшую заторможенность, сонливость, более высокую дневную активность пациентов на фоне применения препарата Тафалгин, что может свидетельствовать об улучшении качества их жизни.

Другое клиническое исследование болевого синдрома, связанного со злокачественными заболеваниями, проведено на базе 5 клинических центров в виде открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности препарата Тафалгин у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом (ХБС). Целью было исследовать эффективность и безопасность данного препарата в сравнении с пероральным морфином [7].

В данное клиническое исследование включили 179 пациентов, которые испытывали болевой синдром в интервале от 4 до 7 баллов по шкале NRS 0/10 до начала терапии по протоколу.

Среднее значение среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS (Mean±SD) в группе пациентов, получавших подобранную дозу препарата Тафалгин, составило 0,53±0,61 балла на начало терапии подобранной дозой и 0,54±0,81 балла через 28 дней терапии подобранной дозой. Среднее значение среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS (Mean±SD) для всей популяции на II этапе исследования после перевода пациентов с морфина на Тафалгин на начало терапии подобранной дозой, через 56 дней и через 84 дня терапии подобранной дозой составило 0,48±0,59, 0,54±1,03 и 0,56±1,11 балла соответственно.

По результатам оценки динамики среднесуточного балла интенсивности боли показано, что Тафалгин оказывает выраженное обезболивающее действие, сопоставимое с пероральным морфином.

В группе пациентов, применявших препарат Тафалгин, показатели «частота сохранения ответа на проводимую обезболивающую терапию», «доля пациентов, которым потребовалось увеличение дозы препарата с момента начала терапии подобранной дозой», «доля пациентов, у которых отмечен хотя бы один эпизод прорывной боли с момента начала терапии подобранной дозой», «доля пациентов, которым потребовалось применение сопутствующей обезболивающей терапии» статистически значимо не отличалась от аналогичных показателей в группе пациентов, получавших препарат морфина.

К 28, 56 и 84-му дням с начала терапии подобранной дозой не наблюдалось пациентов, для которых терапия препа-

ратом Тафалгин оказалась бы неэффективной. На фоне его применения отмечалось улучшение физического и психологического компонентов здоровья по опроснику качества жизни SF-36, с положительной статистической значимой динамикой. По результатам оценки параметров безопасности в группе пациентов, применявших препарат Тафалгин, отмечена меньшая частота выявленных НЯ: 36,69% против 72,88% в группе морфина. Не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки параметров жизненно важных функций, клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Исследование III фазы показало, что препарат Тафалгин оказывает выраженное обезболивающее действие, не уступающее морфину при онкологическом ХБС, имеет благоприятный профиль безопасности и меньшую частоту НЯ относительно морфина. Это позволило зарегистрировать препарат и получить регистрационное удостоверение на его использование. Препарат отнесен в клинко-фармакологическую группу неопиоидных анальгетиков центрального действия; фармакотерапевтическая группа: прочие анальгетики и антипиретики; код АТХ: N02BG.

Единственным значимым недостатком препарата является его инвазивная лекарственная форма: препарат выпускается в растворе (4 мг/1 мл) по 1,0 мл в ампулах из светозащитного стекла или по 1,0 мл в стерильных стеклянных шприцах с иглой. В связи с отсутствием исследований совместимости данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Срок годности составляет 2 года. Хранить и перевозить препарат необходимо в холодильнике (2–8°C) в оригинальной пачке. Не замораживать.

Согласно инструкции показанием к применению препарата Тафалгин является болевой синдром средней и сильной интенсивности, в том числе при злокачественных новообразованиях. Препарат показан к применению только у взрослых старше 18 лет. Подбор дозы осуществляется индивидуально, титрацией, до достижения адекватного обезболивания, с учетом переносимости. Рекомендуемая начальная разовая доза препарата Тафалгин составляет 4 мг, рекомендуемый диапазон разовых доз – от 2 до 7 мг, увеличение разовой дозы рекомендуется с шагом не более 2 мг. Для введения необходимой дозы следует использовать предзаполненные шприцы с градуировкой или ампулы.

Допускается введение препарата каждые 4 ч, с последующим постепенным изменением кратности введения. Разовую дозу препарата допустимо корректировать, увеличивая или уменьшая на 25–50% при условии сохранения адекватного обезболивания. Оптимальным режимом дозирования является введение препарата Тафалгин по 4 мг 2–3 раза в сутки. Разовая доза свыше 7 мг и суточная доза свыше 42 мг не назначалась, поэтому не рекомендуется применять препарат в таких дозах. Тафалгин может применяться длительно, продолжительность терапии устанавливается лечащим врачом. При терапии хронической боли предпочтительно вводить препарат на регулярной основе по фиксированной схеме.

При длительном применении рекомендуется регулярно проверять необходимость продления применения препарата (например, путем краткосрочных перерывов), а также пересматривать дозу.

Более подробная характеристика лекарственного препарата Тафалгин, 4 мг/мл, раствор для подкожного введения, доступна на информационном портале Евразийского экономического союза: <http://eec.eaeunion.org>

### Клинический случай

В нашей практике имел место интересный клинический случай, когда применение препарата Тафалгин позволило значительно улучшить эффективность обезболивающей терапии, повысить качество жизни пациентки и, как следствие, вероятно, улучшить эффективность противоопухолевой терапии.

Пациентка Б. 67 лет с диагнозом: рак левой молочной железы уT1N0M0 Ia стадии. Хирургическое лечение в 2010 г. Впервые обратилась для подбора анальгетической терапии в наш центр паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена в июле 2018 г. с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в левую ягодичную область. Интенсивность боли в покое по NRS (0/10) составляла 1–2 балла, при движении усиливалась до 3–4 баллов, наличие невропатического компонента определялось согласно опроснику Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4) и составило на момент осмотра 4 балла; физическая активность по шкале Восточной кооперативной онкологической группы – 3 балла. Пациентка принимала в течение 1 нед кетопрофен по 50 мг 2–3 раза в сутки, однако анальгетический эффект был недостаточный.

С учетом клинической картины и общего состояния пациентки терапию скорректировали, в схему лечения дополнительно ввели миорелаксант центрального действия сирдалуд по 2 мг (1 раз вечером) и антиконвульсант габапентин по 300 мг 2 раза в сутки.

В течение 2–3 дней болевой синдром постепенно регрессировал, пациентка прошла комплексное обследование, которое выявило прогрессирование опухолевого процесса в виде метастатического поражения костей с компрессионным переломом L3 позвонка.

Тактику ведения пациентки обсудили на клиническом консилиуме, выработали комбинированный план лечения, на I этапе которого выполнена вертебропластика, на II этапе проведено 5 курсов полихимиотерапии по схеме AC в сочетании с остеомодифицирующей терапией, далее – гормонотерапия ингибиторами ароматазы.

Через 2 года в июне 2020 г. вновь выявлено прогрессирование опухолевого процесса в костях скелета, режим гормонотерапии изменен: дополнительно назначены ингибиторы CDK4/6, продолжена терапия остеомодифицирующими агентами.

В течение 3 лет, с 2018 по 2021 г., пациентку болевой синдром не беспокоил, она вела активный образ жизни, лишь в апреле 2021 г. отметила неприятные ощущения в нижнегрудном и в поясничном отделах позвоночника, в теле грудины и правой плечевой кости, в костях таза слева. Вначале боли были слабые, «терпимые», пациентка самостоятельно принимала анальгетики (кетонал и сирдалуд) по ранее назначенной схеме. Однако прием препаратов в течение 2 нед хороших результатов не дал, и пациентка обратилась к нам в Центр паллиативной помощи. Интенсивность боли на момент осмотра в покое – 3–4 балла, при движении – усиление до 5–6 баллов, DN4 – 3 балла.

В связи с наличием болевого синдрома средней степени тяжести и неэффективностью нестероидных противовоспалительных препаратов назначены трамадол по 100 мг 2–3 раза в сутки в таблетках, эторикоксиб по 60 мг в таблетках 1 раз в сутки (14 дней), габапентин по 300 мг в капсулах 3 раза в сутки. Снижение интенсивности боли оказалось незначительным – на 15–20%. Попытка увеличить дозу перорального трамадола до 400 мг/сут также не привела к хорошему контролю боли. Учитывая, что генетическая предрасположенность влияет на метаболизм опиоидных анальгетиков, их эффективность и переносимость, и исходя из того, что трамадол в организме подвергается метаболизму через фермент CYP2D6 в активный метаболит (O-дезметилтрамадол), который имеет большее сродство к  $\mu$ -опиоидным рецепторам, чем исходное соединение, мы предположили, что, возможно, данная пациентка относится к медленным метаболитам этого цитохрома, поэтому решено назначить препарат с изначально активной молекулой, не требующей активации в организме [8].

Пациентке назначен тапентадол, который является активной молекулой, кроме того, этот центральный анальгетик обладает двумя механизмами действия: он является агонистом  $\mu$ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Двойной механизм действия по-

зволяет ему влиять как на невропатический, так и на ноцицептивный компоненты боли. Несмотря на наши ожидания и назначенный тапентадол ретард в таблетках по 50 мг 2 раза в сутки, затем 100 мг 2 раза в сутки, пациентка продолжала жаловаться на сильные боли в костях, как и при использовании трамадола. Приемлемого уровня обезболивания достигнуть не удалось, несмотря на титрацию дозы тапентадола до 400 мг/сут в сочетании с адьювантами – прегабалином по 75 мг 3 раза в сутки и диклофенаком по 50 мг 1 раз в сутки в виде ректальных суппозиторий.

По результатам компьютерной томографии в июне 2021 г. выявлено, что причиной болевого синдрома является увеличение в размерах литических очагов с более выраженными деструктивными изменениями, максимально в теле левой подвздошной кости – 36×28 мм (ранее 10×9 мм), в крыле правой подвздошной кости – 26×16 мм (ранее 10×6 мм), а также появление новых литических очагов в костях таза, грудине, более выраженные деструктивные изменения правой подвздошной кости, головки правой плечевой кости, грудины на фоне тотально уплотненной костной ткани. Тактику ведения пациентки повторно обсудили на консилиуме, выработали комбинированный план лечения: дистанционная лучевая терапия последовательно на область правой и левой половины таза в разовой очаговой дозе 6,5 Гр до суммарной очаговой дозы 13–26 Гр за 3–4 ежедневных фракции и лекарственная терапия эксеместаном по 25 мг/сут внутрь ежедневно + эверолимус по 10 мг/сут внутрь ежедневно, деносуаб в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Болевой синдром был настолько тяжелым, что оказалось невозможным выполнить дистанционную лучевую терапию, поскольку пациентка не могла лежать на жесткой поверхности, и, как следствие, потребовалась новая ротация на более сильный анальгетик. Исходя из таблицы эквивалентных доз опиоидных анальгетиков, назначен морфин в таблетках пролонгированного действия по 30 мг 2 раза в сутки, лорноксикам по 4 мг 2 раза в сутки, прегабалин по 75 мг 1 раз в сутки. После первой таблетки морфина пациентка отметила весьма значительное снижение интенсивности боли – на 40% (до 2 баллов), но через 2–3 ч возникли выраженная тошнота и рвота, в связи с чем дозу морфина снизили и назначили таблетки морфина лонг в дозе 10 мг по 2 таблетки 2 раза в сутки, а также метоклопрамид по 10 мг внутримышечно 2 раза в сутки, галоперидол в каплях до 3 мг/сут.

На фоне проводимой терапии рвота нивелировалась, но оставалась выраженная тошнота, которая не позволяла пациентке принимать пищу, несмотря на введение метоклопрамида. Дозу морфина снизили снова до 10 мг 2 раза в сутки, на фоне чего болевой синдром усилился с 2 до 5 баллов при движении и 3 баллов в покое, боль оставалась достаточно интенсивной, но пациентка предпочла ее терпеть, поскольку тошнота и рвота были менее выражены.

Пациентке выполнен весь запланированный объем лучевой терапии, и через 2–3 нед после ее окончания боль уменьшилась настолько, что стало возможным отказаться от приема всех анальгетиков, включая морфин. В последующие 3 мес боль оставалась слабой (около 2 баллов) и не влияла на качество жизни. Однако в ноябре 2021 г. у пациентки возобновились сильные боли в правой плечевой кости, она начала прием морфина в таблетках по 10 мг 2 раза в сутки, лорноксикам по 4 мг 2 раза в сутки, прегабалин по 75 мг 1 раз в сутки. При этом ХБС контролировался плохо, а повышение дозы морфина сопровождалось выраженной тошнотой и иногда рвотой.

В декабре 2021 г. пациентке предложено участие в клиническом исследовании «Открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Тафалгин», разъяснены основные цели и задачи исследования, ее проинформировали об ожидаемой пользе и степени риска. Пациентка приняла решение участвовать в клиническом исследовании, была госпитализирована в отделение, на момент нача-

ла участия ее беспокоили боли в правом плечевом суставе, левой половине грудной клетки, в правой нижней конечности. Интенсивность боли по NRS – 5 баллов, DN4 – 4 балла.

После скрининга пациентку рандомизировали в группу пациентов, которые получали препарат Тафалгин в индивидуально подобранной дозе на всем протяжении исследования: 6 дней в стационаре (на этапе подбора дозы) и 84 дня амбулаторно.

До первого введения препарата Тафалгин интенсивность боли оценивалась на уровне 6 баллов по NRS (0/10), через 1 ч после первой инъекции пациентка отметила полную редукцию боли. Последующая инъекция потребовалась через 10 ч. Прорывов боли, требующих дополнительных анальгетиков, в 1-й день не зафиксировано. Ночью пациентка впервые за долгое время спала спокойно.

На 2-й день для полноценного контроля боли введены 3 инъекции препарата Тафалгин по 4 мг подкожно в 07:35, 16:00, 22:05, на фоне которых не выявлено никаких НЯ, а интенсивность боли оставалась в пределах 0–2 балла. Эта схема введения оказалась достаточно эффективной, со слов пациентки, она впервые за последнее время достигла такого хорошего анальгетического эффекта, смогла выпиться, появился аппетит. Мы отметили значимые изменения в клинической картине. Раньше пациентка угрюмо встречала врача, сидя в постели, и нехотя, с трудом двигалась, ее кожа имела землистый оттенок, видимые слизистые были субцианотичны. После смены анальгетика на 2-й день на щеках пациентки появился легкий румянец, периферический вазоспазм исчез, цианоза на видимых слизистых не осталось, взгляд спокойный, даже радостный, появился аппетит и увеличилась физическая активность.

Среднесуточный балл интенсивности боли по NRS (0/10) за последние 3 дня на подобранной дозе препарата Тафалгин 4 мг подкожно 3 раза в сутки составил 1,22 балла по NRS, что демонстрирует отличный анальгетический эффект, свидетельствует о правильно подобранной и эффективной дозе препарата. Оценка эффективности терапии как пациентом, так и врачом-исследователем по 5-балльной шкале Лайкерта составила 5 баллов, что указывает на значительное улучшение общего состояния. Согласно условиям протокола с подобранной схемой терапии препаратом Тафалгин пациентка выписана домой, ей выданы препарат и дневники.

На предусмотренных протоколами визитах на 28, 56 и 84-й дни от начала терапии проводилась оценка общего состояния пациентки, оценивались динамика жалоб и интенсивности болевого синдрома, а также проводился контроль лабораторных и инструментальных данных.

За весь период участия в исследовании болевой синдром купировался хорошо, прорывов боли не наблюдалось, ночной сон восстановился, пациентка за время наблюдения прибавила в весе на 5 кг за счет восстановления аппетита. По данным лабораторных и инструментальных методов исследования, а также оценки жизненно важных функций организма клинически значимых отклонений не зарегистрировано.

В дальнейшем после окончания исследования по протоколу пациентке вновь назначен морфин в таблетках по 10 мг 2–3 раза в сутки. Тошнота возобновилась, рвоты не было. После смены препаратов химиотерапии (на гемцитабин) интенсивность боли с марта 2022 г. уменьшилась, потребность в приеме морфина также значительно снизилась до 10 мг/сут при приемлемом уровне проявлений НЯ.

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует высокую потребность в безопасных и эффективных анальгетиках для терапии хронической боли в практической онкологии у пациентов, которые плохо переносят

опиоиды на этапе радикальной и паллиативной противоопухолевой терапии, при оказании паллиативной помощи в терминальной стадии опухолевого процесса. Этим пациентам достаточно сложно помочь, поскольку такие болевые синдромы зачастую расцениваются врачами как ноципластические (психогенные), пациентам часто назначаются антидепрессанты, анксиолитики, бензодиазепины, нейролептики и другие психотропные препараты, действие которых, как правило, не решает проблему контроля боли.

Без сомнения, высокоэффективный и не требующий предметно-количественного учета препарат будет востребован не только в онкологии и паллиативной помощи, но и других областях медицины: в неврологии, терапии, травматологии, хирургии, анестезиологии и реаниматологии, ревматологии и гериатрии. Его значимым ограничением для амбулаторного применения является инвазивная форма в виде инъекций, а также необходимость хранения в холодильнике (2–8°C). Хотя, как показывает приведенный клинический пример, это не стало проблемой для пациентки, которая испытывала тяжелые побочные эффекты после приема морфина.

Препарат может применяться у пациентов с орофациальной болью, которые не могут принимать пероральные анальгетики или в случаях, когда трансдермальная терапевтическая система фентанила недостаточно эффективна из-за истощения подкожно-жировой клетчатки (у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта), у пациентов преклонного возраста, где также диффузия через кожу фентанила из трансдермальной терапевтической системы затруднена, а также при плохой переносимости опиоидных анальгетиков, как описано в представленном клиническом случае. Появление высокоэффективного нового отечественного анальгетика, не имеющего аналогов в мире, дает большое поле для новых исследований его возможностей в различных областях медицины, а также для разработки новых неинвазивных форм препарата.

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

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

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

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

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке фармацевтической компании Сотекс. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by Sotex Pharm Firm. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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

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

Лекарственный препарат Тафалгин подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Вы можете помочь, сообщая информацию о любых нежелательных реакциях, которые возникли в период применения лекарственного препарата (в том числе и о случаях его неэффективности).

Компания-производитель обращается к работникам системы здравоохранения и пациентам с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях:

- по электронному адресу: [pharmacovigilance@sotex.ru](mailto:pharmacovigilance@sotex.ru);
- по телефону «горячей линии» (звонок по России бесплатный): +7(800)250-48-25;
- по телефонам московского офиса (с 9:00 до 18:00 МСК): +7(495)231-15-12 (доп. 27-09) или (доп. 27-99).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caraceni A, Shkodia M. Cancer Pain Assessment and Classification. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):510. DOI:10.3390/cancers11040510
2. World Health Organization. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization. 2018.
3. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD012592. DOI:10.1002/14651858.CD012592
4. Stein C, Schäfer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med*. 2003;9(8):1003-8. DOI:10.1038/nm908
5. Колесников Ю.А., Беспалов А.Ю., Драволлина О.А., Звартау Э.Э. Фармакология мю-опиоидов: пути развития. СПб: ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2021, с. 16 [Kolesnikov IuA, Bepalov AYu, Dravolina OA, Zvartau EE. Farmakologiya miu-opioidov: puti razvitiia. Saint Petersburg: FGBOU VO PSPbGMU im. akad. I.P. Pavlova, 2021, s. 16 (in Russian)].
6. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р., и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожно-го введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи*. 2022;12(2):89-107 [Kosorukov VS, Abuzarova GR, Zakharochkina ER, et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2022;12(2):89-107 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
7. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю., и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(5):38-48 [Abuzarova GR, Kosorukov VS, Gamzeleva OYu, et al. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Tafalgin u patsientov s onkologicheskoi bol'iu. Rezul'taty otkrytogo sravnitel'nogo mnogotsentrovogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniia. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2022;11(5):38-48 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20221105138
8. Galley HF, Mahdy A, Lowes DA. Pharmacogenetics and anesthesiologists. *Pharmacogenomics*. 2005;6(8):849-56. DOI:10.2217/14622416.6.8.849



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022



# Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина: обзор литературы и собственные данные

Н.С. Цаплина, Т.Т. Валиев✉, Г.Д. Петрова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Совершенствование протоколов диагностики и лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) позволило перевести это злокачественное новообразование из категории фатального в высококурабельное заболевание. Современные программы терапии позволяют достичь показателей многолетней выживаемости 80–97% даже при поздних (III–IV) стадиях ЛХ и наличии неблагоприятных факторов прогноза. Тем не менее рецидивы и рефрактерные формы (р/р) ЛХ регистрируются у 8–30% больных в зависимости от выбранной схемы лечения, прогностических факторов и сопутствующей патологии. Схемы полихимиотерапии 2-й линии (ViGePP и ICE) являются общепринятой платформой для лечения р/р ЛХ у детей, но результаты 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) не превышают 70–75%. С целью повышения показателей БРВ больных с р/р ЛХ в качестве комбинаторных партнеров к схемам ViGePP и ICE используется конъюгат моноклонального антитела с лекарственным препаратом (брентуксимаб ведотин), ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб), клеточные (трансплантация ауто-/аллогенных гемопоэтических стволовых клеток) и генно-инженерные (CAR-T) препараты. В настоящей работе представлен литературный и собственный опыт лечения р/р ЛХ. Показано, что включение брентуксимаба ведотина в схему ViGePP позволило повысить 3-летнюю БРВ до 83±11,2%.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, рецидивы, рефрактерные формы, полихимиотерапия, брентуксимаб ведотин

**Для цитирования:** Цаплина Н.С., Валиев Т.Т., Петрова Г.Д., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина: обзор литературы и собственные данные. Современная Онкология. 2022;24(3):319–324.

DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201816

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

# Modern approaches in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treatment: literature review and own experience

Natalia S. Tsaplina, Timur T. Valiev✉, Galina D. Petrova, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva  
Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

## Abstract

An advance of Hodgkin lymphoma (HL) diagnostic and treatment protocols promoted between fatal and high-curative disease. Modern treatment programs can reach many-year survival rate in 80–97% even in patients with advanced (III–IV) HL stages and unfavorable prognostic factors presence. Nevertheless, relapses and refractory (r/r) HL appears in 8–30% patients and depend on treatment scheme, prognostic factors and comorbidity. Second-line therapy (ViGePP and ICE) is a common platform for r/r HL treatment in pediatric patients, but results of 3-year relapse-free survival (RFS) not to exceed 70–75%. For increase RFS rate in patients with r/r HL as combinatorial partners to schemes ViGePP and ICE add monoclonal antibodies (brentuximab vedotine) and immune checkpoint inhibitors (nivolumab), cell (auto-/allogenic stem cell transplantation) and genetically engineered (CAR-T) products. In the current issue literature and own experience in r/r HL treatment presented. It is showed, that inclusion a brentuximab vedotine in ViGePP scheme increased 3-year RFS up to 83±11.2%.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, relapse, refractory, polychemotherapy, brentuximab vedotine

**For citation:** Tsaplina NS, Valiev TT, Petrova GD, Kirgizov KI, Varfolomeeva SR. Modern approaches in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treatment: literature review and own experience. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):319–324. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201816

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Валиев Тимур Теймуразович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

**Цаплина Наталия Сергеевна** – канд. мед. наук, врач – детский онколог отд-ния онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: natalia\_kulichkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3511-357X

**Петрова Галина Дмитриевна** – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отд-нием трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: galina\_petrova@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4207-2822

**Киргизов Кирилл Игоревич** – канд. мед. наук, зам. дир. по научной и образовательной работе Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: k.kirgizov@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-2945-284X

✉ **Timur T. Valiev** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

**Natalia S. Tsaplina** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: natalia\_kulichkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3511-357X

**Galina D. Petrova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: galina\_petrova@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4207-2822

**Kirill I. Kirgizov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: k.kirgizov@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-2945-284X

## Введение

Современные программы химиолучевого лечения позволяют добиться выздоровления у подавляющего числа больных с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) при применении рискадаптированных схем терапии приближаются к 95% даже при поздних (III–IV) стадиях [1–7]. Это стало возможным благодаря использованию дифференцированных по интенсивности схем лечения больных с ранними (I–II) и поздними стадиями, улучшению морфо-иммунологической диагностики, внедрению оценки метаболической активности опухоли с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), интенсификации цитотоксической химиотерапии для пациентов с распространенными стадиями и медленным ответом на лечение.

Однако примерно в 5–10% случаев ЛХ оказывается рефрактерной к полихимиотерапии (ПХТ) 1-й линии, а у 8–30% больных после достижения полной ремиссии развивается рецидив заболевания. Вероятность развития рецидива зависит от точности оценки распространенности опухолевого процесса (стадии), наличия факторов неблагоприятного прогноза и выбора схемы терапии (протокола). В связи с интенсификацией методов терапии 1-й линии поздних стадий ЛХ лечение возникающих рецидивов становится еще более сложной задачей. Поэтому появляется необходимость поиска новых методов противоопухолевого лечения, включая таргетную и клеточную терапию для рецидивов и рефрактерных форм (р/р) ЛХ.

Стандартом терапии 2-й линии при р/р ЛХ являются гемцитабин/карбоплатин-содержащие схемы ПХТ с последующей высокодозной ПХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [8–11]. Тем не менее даже после проведения высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК число р/р достигает 50% [9, 12, 13]. В 1990-х годах иницированы клинические исследования, направленные на улучшение выживаемости после ауто-ТГСК при р/р ЛХ. Показано, что новые режимы ПХТ не способствовали существенному повышению эффективности терапии р/р ЛХ, но включение таргетных препаратов (конъюгата анти-CD30 моноклонального антитела и лекарственного препарата – брентуксимаба ведотина – BV, ингибитора контрольных иммунных точек ниволумаба) в программы противоопухолевого лечения оказалось многообещающим [14, 15].

## Улучшение выживаемости после ауто-ТГСК при ЛХ: стратегия консолидирующей терапии

Несмотря на способы оптимизации терапии перед ауто-ТГСК с целью достижения ПЭТ-негативного статуса, у ряда пациентов происходит рецидив заболевания (особенно при сохранении ПЭТ-позитивного статуса). Использование консолидации после ауто-ТГСК, даже при отсутствии остаточной опухоли, может предотвратить или отсрочить рецидив/прогрессирование. Проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов с фолликулярной лимфомой, которые получали ритуксимаб после ауто-ТГСК [16, 17]. Эти исследования показали, что поддерживающая терапия играет роль в отношении минимальной резидуальной болезни, приводящей к рецидиву. Рандомизированное исследование S. Le Gouill и соавт. продемонстрировало улучшение БРВ и ОВ у пациентов с лимфомой из клеток мантлийной зоны, получавших консолидацию после ауто-ТГСК ритуксимабом в течение 3 лет [18]. Полученные результаты по целесообразности проведения поддерживающей терапии таргетными препаратами после ауто-ТГСК при неходжкинских лимфомах (НХЛ) активно рассматри-

ваются и при ЛХ [18]. Новые таргетные препараты, которые могут быть использованы на посттрансплантационном этапе либо при р/р ЛХ, представлены в табл. 1.

Несмотря на большое число таргетных препаратов, потенциально многообещающих при лечении р/р ЛХ, ряд моноклональных антител оказался неэффективным. Так, анти-CD25 моноклональное антитело в рамках клинического исследования оказалось неэффективным при лечении больных с р/р ЛХ. Алемтузумаб (анти-CD52) не показал противоопухолевой активности при лечении р/р ЛХ в режиме монотерапии. Продолжается анализ противоопухолевой активности анти-интерлейкина-13, анти-LAG-3 (релатлимаб).

## BV в режиме консолидации ремиссии

Терапия консолидации назначается больным с лимфомами с полным противоопухолевым ответом (ПО), но имеющим высокий риск рецидива. Поэтому оптимальная консолидирующая терапия должна иметь низкий профиль токсичности, который не влияет на гематологическое и иммунологическое восстановление после ауто-ТГСК. BV обладает меньшей токсичностью по сравнению с традиционной цитотоксической химиотерапией, поэтому может быть идеальным препаратом консолидации ремиссии при ЛХ.

Значение BV в качестве терапии консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с высоким риском рецидива ЛХ изучено в III фазе исследования AETHERA. Пациенты, включенные в исследование (n=329), имели один из следующих факторов риска рецидива: первично-рефрактерное течение ЛХ (т.е. отсутствие ПО после 1-й линии химиотерапии), рецидив ЛХ с длительностью первой ремиссии менее 12 мес или экстранодальное поражение перед ауто-ТГСК. БРВ в группе больных, получавших BV, составила 42,9%, тогда как при отсутствии BV – 24,1% (медиана наблюдения – 30 мес) [15]. При анализе БРВ в течение более длительного периода времени показано, что БРВ оказалась существенно выше у пациентов, получавших BV и имевших больше факторов риска перед ауто-ТГСК: ранний рецидив (менее 12 мес), первично-резистентное течение, отсутствие полной ремиссии перед ауто-ТГСК, экстранодальное поражение или В-симптомы при рецидиве. В исследовании AETHERA при проведении консолидирующей терапии BV у 56% пациентов отмечалась токсичность 3–4-й степени; в 67% случаев развивалась периферическая нейропатия, но у 90% больных она либо полностью разрешилась, либо существенно уменьшилась в течение 5 лет наблюдения [29].

Результаты исследования AETHERA отражены в рекомендациях по лечению ЛХ, разработанных European Society for Medical Oncology (ESMO) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN), и рекомендациях по поддерживающей терапии лимфом после ауто-ТГСК, разработанных совместной группой экспертов American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) и EBMT [10, 11, 30]. ESMO рекомендует консолидацию с помощью BV после ауто-ТГСК пациентам, имеющим один и более из следующих факторов риска: первично-рефрактерное течение, ранний рецидив заболевания после окончания первичной терапии (<12 мес) и экстранодальное поражение во время рецидива, без уточнения продолжительности консолидирующей терапии [11]. NCCN рекомендует BV в течение 1 года для пациентов с высоким риском рецидива, определенным 2 и более из следующих факторов риска: продолжительность ремиссии менее 12 мес, экстранодальное поражение, ПЭТ-позитивный статус на момент трансплантации, В-симптомы и/или более 1 линии предшествовавшей терапии [10]. ASBMT, CIBMTR

## Информация об авторах / Information about the authors

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна** – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: s.varfolumeeva@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-6131-1783

**Svetlana R. Varfolumeeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: s.varfolumeeva@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-6131-1783

Таблица 1. Таргетные и клеточные технологии в лечении р/р ЛХ Table 1. Targeted and cellular technologies in the treatment of relapsed and refractory forms (RR) of Hodgkin lymphoma (HL)			
Таргетный/клеточный агент	Показания	Эффективность	Безопасность
<b>Ингибиторы гистондеацетилазы</b>			
Панобиностат	Терапия консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с ЛХ высокой группы риска (n=27)	Исследование досрочно прекращено из-за низких темпов включения пациентов, поэтому эффективность не оценивалась	НЯ 3 и 4-й степени – 65%. Наиболее часто: нейтропения (27%), тромбоцитопения (15%), диарея, рвота, усталость (12%)
<b>Моноклональные антитела, конъюгаты моноклональных антител и ингибиторы контрольных точек</b>			
Ниволумаб (анти-PD-1; монотерапия) фаза II CheckMate 205 (NCT02181738) [19]	р/р ЛХ после ауто-ТГСК и BV	Общий уровень ответа – 69%	Частота НЯ 3 и 4-й степени была низкой
Пембролизумаб (анти-PD-1; монотерапия); NCT02362997 [20]	Терапия консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с р/р ЛХ, которые достигли ПО или ЧО (n=31)	БРВ через 18 мес – 82%	НЯ 2-й степени и выше – 80%
		ОВ через 18 мес – 100%	НЯ 3/4 степени – 30%
BV – III фаза исследования AETHERA (NCT01100502)	Терапия консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с ЛХ высокой группы риска (n=165)	2-летняя БРВ – 63%	Токичность 3 и 4-й степени – 16%
		5-летняя БРВ – 59%	Периферическая нейропатия – 67%
Камиданлумаб теизрин	р/р ЛХ (n=26)	Общий уровень ответа – 81%	Частота НЯ 3 и 4-й степени – 62%
		ПО – 50%	
Галиксимаб (анти-CD80), II фаза CALGB 50602 (NCT00516217) [21]	р/р ЛХ, в среднем после 3 линий химиотерапии (n=29)	Общий уровень ответа – 10,3%	Токсичность 3 и 4-й степени минимальная
Лукатумумаб (анти-CD40), Ia/II фаза исследования (NCT00670592) [22]	р/р ЛХ (n=37)	Общий уровень ответа – 10,3%	НЯ 3 и 4-й степени – 65%
<b>Биспецифические антитела</b>			
AFM13 (анти-CD30/CD16a; монотерапия), I фаза исследования завершена; II фаза продолжается (NCT02321592) [23]	Пациенты, получившие большой объем предшествовавшего лечения по поводу р/р ЛХ (n=28)	Общий уровень ответа – 11,5%	НЯ 3 и 4-й степени – 29%
AFM13 (анти-CD30/CD16a плюс пембролизумаб), Ib фаза исследования KEYNOTE-206 (NCT02665650) [24]	р/р ЛХ после неудачи терапии BV (n=30)	Общий уровень ответа – 88%	НЯ 3 и 4-й степени, включая реакции, связанные с введением препарата, – 13%
		ПО – 46%	
		6-месячная БРВ – 77%	
<b>CAR-T-клетки</b>			
Anti-CD30, RELY-30, I фаза исследования (NCT02917083) [25]	р/р ЛХ, в среднем после 5 курсов химиотерапии (n=14)	ПО – 77%	Н/д
Ib/II фаза исследования [26]	р/р ЛХ, в среднем после 7 курсов химиотерапии (n=22)	ПО – 53%	Н/д
I фаза исследования эффективности CAR-T-клеток (NCT02259556) [27]	Пациенты, получившие большой объем предшествовавшего лечения по поводу р/р ЛХ (n=18)	Общий уровень ответа – 39%	НЯ 3 и 4-й степени у 11,1% пациентов
Anti-LMP1/2, I фаза исследования (NCT00671164) [28]	р/р ЛХ и НХЛ (n=25)	Общий уровень ответа – 39%	Н/д
		ПО – 2%	
		2-летняя БСВ – 50%	
<b>Примечание.</b> Н/д – нет данных, НЯ – нежелательное явление.			

и EBMT рекомендуют проведение консолидации после ауто-ТГСК с BV в течение максимум 16 циклов каждые 3 нед в дозе 1,8 мг/кг, или до неприемлемой токсичности, или рецидива заболевания (в зависимости от того, что происходит первым) для пациентов, не получавших BV ранее и имеющих 1 или несколько факторов высокого риска, как определено исследованием AETHERA [30]. Не рекомендуется применение BV в качестве консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с анамнестически рефрактерным к BV течением ЛХ.

### Роль тандемной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении р/р ЛХ

В качестве консолидации достигнутого эффекта у пациентов высокого риска неудачи однократной ауто-ТГСК изучается роль тандемной ТГСК, которая представляет собой метод клеточной терапии, когда в течение 6 мес проводятся 2 трансплантации. Это может быть ауто-/ауто- или ауто-/аллогенная ТГСК. Оценка целесообразности проведения тандемной ТГСК у пациентов с ЛХ высокой группы риска (первично-рефрактерное течение и/или 2 из следующих факторов при 1-м рецидиве: время развития рецидива менее 12 мес, боль-

шая опухолевая масса на момент рецидива и рецидив в ранее облученных местах) стала целью II фазы исследования, проведенного Lymphoma Study Association (LYSA) and the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM) [31]. В группе высокого риска 5-летняя БРВ составила 46%, что было значительно выше предыдущего результата, составившего лишь 30%. ОВ оказалась 57%. Среди пациентов группы промежуточного риска 10-летние БРВ и ОВ составили 64 и 70% соответственно [32].

В 2018 г. Southwest Oncology Group опубликовала результаты II фазы исследования по оценке эффективности тандемной ТГСК у 98 пациентов с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ [32]: 2-летняя и 5-летняя БРВ составили 63 и 55%, 2-летняя и 5-летняя ОВ – 91 и 84% соответственно. Похожие результаты получены в другом многоцентровом исследовании: 2-летняя БРВ и ОВ составили 71 и 85% соответственно [33].

Ретроспективный анализ пациентов с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ, которым проведена тандемная ТГСК в период с января 2004 по декабрь 2015 г., выполненный Lymphoma Working Party of the EBMT, показал, что тандемная ТГСК может быть эффективной в группе

пациентов высокого риска [34]. Так, 3-летняя БРВ после тандемной ТГСК составила 53%, ОВ – 72%, тем не менее у 34% развился рецидив заболевания и 13% погибли вне рецидива от осложнений терапии и прогрессирования ЛХ.

Проведенные клинические исследования показывают, что тандемная ТГСК может иметь место в лечении р/р ЛХ, но следует уточнить и дополнить показания для данного метода лечения с учетом доступности таргетных препаратов.

Важным прогностическим фактором при лечении р/р ЛХ служит статус ремиссии перед ТГСК. Пациенты с ПО, полученным после терапии 2-й линии перед ауто-ТГСК, имеют существенно более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с частичным ответом (ЧО) или без ответа на проведенное лечение. Так, бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов с ПО перед ауто-ТГСК составила 60%, тогда как при отсутствии ПО – 19%, БРВ – 62 и 23% и ОВ – 66 и 17% соответственно ( $p < 0,001$ ) [35]. Эти результаты воспроизведены в другом исследовании, обобщившем опыт терапии р/р ЛХ за 20-летний период времени. При достижении ПО, ЧО или в случае рефрактерного течения заболевания на момент ауто-ТГСК 5-летняя ОВ составила 79, 59 и 17% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Соответствующие 5-летние показатели БРВ составили 69, 44 и 14% ( $p < 0,0001$ ) [36]. При ПЭТ-негативном статусе на момент ауто-ТГСК результаты БСВ оказались 80%, тогда как при ПЭТ-позитивном – 29% [37].

С учетом большого объема предшествовавшего лечения одной из задач современной противоопухолевой терапии 2-й линии является достижение ПЭТ-негативного результата с минимальной токсичностью, что возможно благодаря включению ВВ и ниволумаба в программы терапии 2-й линии перед ауто-ТГСК [38].

### Новые опции терапии р/р ЛХ

После подтверждения эффективности ВВ на этапе консолидации в посттрансплантационном периоде при ЛХ клинические исследования инициировали оценку эффективности других противоопухолевых агентов. Новые методы лечения, включая моноклональные антитела, биспецифические антитела и Т-клетки, модифицированные химерным антигенным рецептором (CAR-T-клетки), исследуются при р/р ЛХ и НХЛ и могут быть опцией для проведения консолидации после ауто-ТГСК.

**Камиданлумаб тезирин** (Cami-T или ADCT-301) представляет собой конъюгат антитела к CD25 и токсина димера пирролобензодиазепина. На 59-м ежегодном конгрессе Американского общества гематологов (ASH) представлены промежуточные результаты I фазы открытого исследования с повышением дозы камиданлумаба тезирин при р/р ЛХ и НХЛ. Среди пациентов, включенных в исследование на момент оценки данных, общий уровень ответа составил 81% при использовании препарата в дозе 45 мг/кг, в том числе частота ПО оказалась 50%. Нежелательные побочные эффекты 3–4-й степени были зарегистрированы у 62% пациентов [39].

**Ингибиторы гистондеацетилазы.** Панобинолат исследован в качестве консолидирующей терапии для пациентов с ЛХ в исследовании III фазы, которое было прекращено из-за недостаточных темпов набора пациентов (зарегистрирован 41 из 367 запланированных пациентов), поэтому эффективность официально не оценивалась. Нежелательные явления (НЯ) 3 и 4-й степени отмечены у 65% пациентов, среди них нейтропения – 27%, тромбоцитопения – 15%, диарея, рвота, усталость – 12% [40].

**Ниволумаб.** Генетические aberrации с вовлечением локуса 9p24.1 встречаются в абсолютном большинстве случаев классической ЛХ (кЛХ) [11]. Данные изменения приводят к гиперэкспрессии лигандов (PD-L1, PD-L2) рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) на поверхности опухолевых клеток. При межклеточном взаимодействии PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клеток посредством связывания с PD-1 на их поверхности. Ниволумаб – гуманизированное антитело к рецептору PD-1, блокирует сигнальный путь PD-1, предотвращая ингибирование

Т-клеток, что приводит к реализации противоопухолевого иммунного ответа [13]. Эффективность ниволумаба продемонстрирована в клиническом исследовании I фазы (NCT01592370), в котором с помощью монотерапии удалось достичь объективного ответа у 87% пациентов с р/р кЛХ [13], что подтверждено в исследовании II фазы CheckMate 205 (NCT02181738) [41]. В многоцентровом исследовании CheckMate 205 продемонстрированы результаты лечения 243 пациентов с р/р кЛХ, которым проведена ауто-ТГСК. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от наличия или отсутствия терапии ВВ в анамнезе: группа А – без терапии ВВ, В – ВВ применялся после ауто-ТГСК, группа С – ВВ вводился до и/или после ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 18 мес 1-летняя ОВ составила 92%, общий ответ в общей группе больных – 69% (от 65 до 73% в каждой когорте), без значимых различий между когортами [41].

В настоящее время информация об эффективности и безопасности ниволумаба вне клинических исследований ограничена. В одном сообщении о результатах применения ниволумаба в реальной клинической практике у пациентов с р/р кЛХ ( $n=82$ ) продемонстрированы данные, схожие с результатами клинического исследования II фазы (общий ответ – 64%, ОВ – 22%) с крайне ограниченным периодом наблюдения 7 мес [42]. Отсутствуют публикации о длительном опыте применения ниволумаба у взрослых с резистентной и рецидивирующей кЛХ.

В РФ в ретроспективном исследовании, выполненном на базе НИИ ДООГТ им. Р.М. Горбачевой и включавшем 101 взрослого больного с р/р кЛХ, проведен анализ эффективности и безопасности препарата ниволумаб. В анализ включены больные старше 18 лет, получившие ниволумаб в монорежиме после рецидива или отсутствия эффекта после 2-й и более линий стандартной химиотерапии. Анализ также включал пациентов, получивших ниволумаб после алло-ТГСК. Полученные результаты согласуются с международными. Так, объективный ответ на терапию согласно критериям LYRIC (Критерии ответа на иммунотерапию для злокачественных лимфом), Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy (Lifera) зарегистрирован у 64% пациентов: ПО – у 32 (31,6%), ЧО – у 33 (32,7%). Стабилизация как лучший ответ зарегистрирована у 5 (4,9%) пациентов. У 10 (9,8%) больных, несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирование заболевания по данным контрольной ПЭТ/КТ. Неопределенный ответ по критериям LYRIC наблюдался в 21 (20,6%) случае. На момент анализа медиана наблюдения составила 25 мес (3–31 мес), 2-летняя ОВ – 96%. У больных исследуемой группы 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 40,6% [43].

**Пембролизумаб** является гуманизированным анти-PD-1 моноклональным антителом, которое также исследуется у пациентов с рецидивами ЛХ на этапе консолидации после ауто-ТГСК [44]. В исследовании II фазы KEYNOTE-087 пембролизумаб у пациентов с р/р кЛХ позволил достичь общего уровня ответа в 72% с медианой наблюдения 27,6 мес [45]. Активность пембролизумаба также оценивается в продолжающемся многокогортном исследовании II фазы у пациентов с р/р кЛХ, которые достигли ПО или ЧО после химиотерапии 2-й линии [20]; в отличие от исследования AETHERA пациенты должны были достичь ПО, ЧО или стабилизации после противорецидивной химиотерапии [29]. БРВ в течение 18 мес составила 82% для оцениваемых пациентов; частота ОВ через 18 мес составила 100%.

**Другие моноклональные антитела.** В дополнение к PD-1 другие исследуемые мишени для лечения больных с р/р кЛХ включают CD80, CD40, интерлейкин-13, LAG-3, TRAIL, CD25 и CD52. Предварительные результаты по применению анти-CD80 (галиксимаба) и анти-CD40 (лукадумумаба) моноклональных антител не очень многообещающие, с общим ответом около 10–14% [21, 22]. Антитела против CD25 оказались неэффективными в лечении р/р кЛХ [46].

**Биспецифические антитела.** Биспецифическое антитело AFM13 нацелено на CD30 и CD136 для рекрутирования естественных клеток-киллеров при CD30-позитивных злокаче-

ственных новообразованиях. Опыт применения AFM13 в режиме монотерапии у 26 пациентов с р/р кЛХ после интенсивной химиотерапии показал, что вероятность ответа на лечение составляет 11,5–23%. Профиль безопасности препарата AFM13 был приемлемым [23]. Исследование Ib фазы KEYNOTE-206, сочетавшее AFM13 с пембролизумабом, показало значительное повышение частоты ответов на терапию при использовании двух препаратов – до 88%, что также оказалось выше, чем применение пембролизумаба в режиме монотерапии [24].

**CAR-T-клетки.** Генетически модифицированные T-клетки, нацеленные на такие мишени при кЛХ, как CD30, CD123 и белки вируса Эпштейна–Барр, находятся на стадии разработки, но уже единичные сообщения об использовании CAR-T-клеток для лечения р/р кЛХ свидетельствуют об их противоопухолевых эффектах. В США и Китае исследовали генетически модифицированные аутологичные T-клетки, экспрессирующие CD30-специфический CAR у пациентов с р/р кЛХ. Частота общих ответов составляла 39–67% [25–27]. На основе этих обнадеживающих результатов планируется проведение II фазы клинического исследования (NCT04268706). CAR-T-клеточная терапия, направленная на латентный мембранный белок 1 антигена вируса Эпштейна–Барр (LMP1) и LMP2, также показала обнадеживающие результаты: общий уровень ответа – 62%, ПО у 52% пациентов с р/р кЛХ [27, 28].

### Результаты лечения р/р ЛХ в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

С июня 2003 по июнь 2022 г. 46 больным (медиана возраста 11,9±2,1 года) с рецидивами (24 пациента) и рефрактерными формами (22 пациента) ЛХ проведена терапия по одной из следующих схем: ICE (n=14, 30%) или ViGePP (n=15, 33%). При недостаточном (менее 70%) сокращении опухоли после 2 курсов терапии 7 (15%) больным проводилась смена схемы лечения (с ICE на ViGePP либо с ViGePP на ICE).

Непосредственная эффективность лечения (оцениваемая по объему сокращения опухоли) была существенно выше у больных, получавших химиотерапию на основе курсов ViGePP, чем ICE, независимо от статуса болезни (р/р), при этом чаще ПО отмечен у больных с рецидивами ЛХ, у которых терапия 1-й линии включала лучевую терапию.

С 2018 г. в стандартную схему химиотерапии 2-й линии включен BV в дозе 1,8 мг/кг (6 введений), таким образом, лечение по схеме ViGePP+BV получили 10 (21%) пациентов: 3 (30%) – с ранними рецидивами, 2 (20%) – поздними и 5 (50%) – с рефрактерными формами ЛХ.

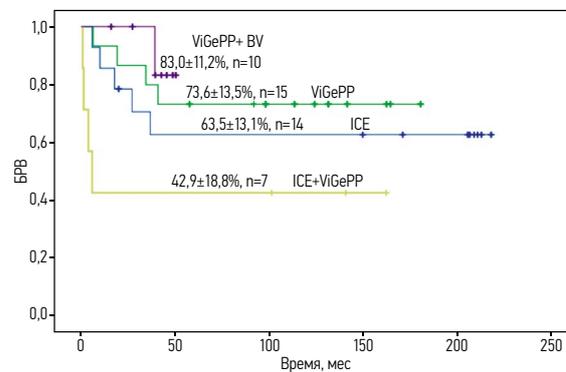
Наиболее высокие показатели 3-летней БРВ получены в группе больных, которым проводилась терапия по схеме ViGePP+BV, – 83±11,2% (рис. 1).

Терапия, основанная на 4 курсах ViGePP, оказалась эффективнее, чем лечение, основанное на 4 курсах ICE. Так, БРВ больных, получивших 4 курса ViGePP, составила 73,6±13,5%, средняя продолжительность наблюдения – 117,7±17,5 мес, ICE – 63,5±13,1%, средняя продолжительность наблюдения – 137,1±25 мес, ICE со сменой на ViGePP и наоборот – 42,9±18,8%, средняя продолжительность наблюдения – 62,2±27,8 мес;  $p=0,07$  (см. рис. 1).

С января 2018 по июнь 2022 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 10 пациентам с р/р ЛХ проведена терапия по схеме ViGePP с включением таргетного препарата BV. Пациентам с поздними рецидивами и ПО (ПЭТ-негативным статусом) после 4 курсов ViGePP+BV проводится еще 2 дополнительных введения BV (общее число введений BV – 6), и на этом программа лечения завершается. При ранних р/р ЛХ проводится 4 курса ViGePP+BV с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК и лучевой терапией на зоны рецидива в суммарной очаговой дозе 20 Гр. В посттрансплантационном периоде также проводятся 2 дополнительных введения BV (общее число введений BV – 6). В случаях ПЭТ-позитивного статуса (более 3 баллов по шкале Deauville) после 4 курсов ViGePP+BV выполняется биопсия,

Рис. 1. БРВ детей с р/р ЛХ в зависимости от схемы противорецидивной терапии ( $p=0,16$ ): ViGePP (n=15); ICE (n=14); ICE со сменой на ViGePP и наоборот (n=7); ViGePP+BV (n=10).

Fig. 1. RFS of children with RR HL by the regimen of antirelapsed therapy ( $p=0,16$ ): ViGePP (n=15); ICE (n=14); ICE switched to ViGePP and vice versa (n=7); ViGePP+BV (n=10).



и при морфологически подтвержденной ЛХ дальнейшее лечение может включать схему ICE, ниволумаб, пембролизумаб, CAR-T-клетки.

Рекомендованный подход позволил получить ответ на лечение у всех 100% (n=10) больных, терапия которым проводилась по схеме ViGePP+BV. ПО – у 7 (70%), ЧО – 3 (30%). БРВ составила 83±11,2% при средней продолжительности наблюдения 46,2±1,8 мес.

### Заключение

Несмотря на выдающиеся успехи в терапии первичных больных ЛХ с возможностью достижения выздоровления у 97,7±1,3%, результаты лечения р/р ЛХ нуждаются в дальнейшем улучшении. Схемы ПХТ 2-й линии (ViGePP и ICE) позволяют получить многолетнюю БРВ у 73,6±13,5 и 63,5±13,1% пациентов соответственно. С целью оптимизации подходов в лечении р/р ЛХ применяются высокочувствительные и специфичные методы оценки эффекта проводимого противоопухолевого лечения (ПЭТ/КТ и ПЭТ-МРТ), изучаются иммунобиологические особенности клеток Березовского–Рид–Штернберга и микроокружения. Благодаря достижениям молекулярной биологии и иммунологии опухолевой клетки определены таргетные мишени для противоопухолевого действия – антиген CD30, PD-1, а также создаются клеточные продукты, обладающие противоопухолевыми эффектами (CAR-T). Включение моноклональных антител (BV) в программы ПХТ 2-й линии (ViGePP+BV) позволило повысить показатели ОВ больных с р/р ЛХ до 83±11,2%.

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lim SH, Johnson PWM. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131:1679-88.
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:116-32.
- Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363:653-62.
- Iannitto E, Minardi V, Gobbi PG, et al. Response-guided ABVD chemotherapy plus involved-field radiation therapy for intermediate-stage Hodgkin lymphoma in the pre-positron emission tomography era: a Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL) prospective trial. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:138-44.
- Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Longterm results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2016;34:1175-81.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018;390:2790-802.
- Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:202-15.
- 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;333:1540-5.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2065-71.
- NCCN (2019). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®) for Hodgkin lymphoma V.2.2019. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf). Accessed: 01.10.2019.
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv19-29.
- Kaloyannidis P, Hertzberg M, Webb K, et al. Brentuximab vedotin for the treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2019;188:540-9.
- Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:673-9.
- Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, openlabel, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:284-92.
- Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132:2639-42.
- Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31:1624-30.
- Bourcier J, Gastinne T, Leux C, et al. Rituximab maintenance after autologous stem cell transplantation prolongs response duration in non-naïve rituximab follicular lymphoma patients: a single institution experience. *Ann Hematol*. 2016;95:1287-93.
- Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1250-60.
- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin's 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
- Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2019;134:22-9.
- Smith SM, Schoder H, Johnson JL, et al. The anti-CD80 primatized monoclonal antibody, galiximab, is welltolerated but has limited activity in relapsed Hodgkin lymphoma: cancer and Leukemia Group B 50602 (Alliance). *Leuk Lymphoma*. 2013;54:1405-10.
- Fanale M, Assouline S, Kuruwilla J, et al. Phase IA/II, multicentre, open-label study of the CD40 antagonistic monoclonal antibody lcatatumumab in adult patients with advanced nonHodgkin or Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014;164:258-65.
- Rothe A, Sasse S, Topp MS, et al. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125:4024-31.
- Ansell SM, Bartlett NL, Chen RW, et al. Investigating safety and preliminary efficacy of AFM13 plus pembrolizumab in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Hematol Oncol*. 2019;37:128.
- Ramos CA, Torrano V, Bilgi M, et al. CD30- chimeric antigen receptor (CAR) T cells for therapy of Hodgkin Lymphoma (HL). *Hematol Oncol*. 2019;37:119.
- Grover NS, Park SI, Ivanova A, et al. A phase Ib/II study of anti-CD30 chimeric antigen receptor T cells for relapsed/ refractory CD30+ lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:83.
- Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23:1156-66.
- Bollard CM, Gottschalk S, Torrano V, et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins. *J Clin Oncol*. 2014;32:798-808.
- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stemcell 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;385:1853-62.
- Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med*. 2012;209(6):1201-17. DOI:10.1084/jem.20112741
- Morschhauser F, Brice P, Ferme C, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/ refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol*. 2008;26:5980-7.
- Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for firstrelapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica*. 2016;101:474-81.
- Deau B, Amorim S, Perrot A, et al. Tandem haematopoietic stem cell transplantation for high risk relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a LYSA study. *Br J Haematol*. 2018;181:341-9.
- Bento L, Boumendil A, Fine H, et al. S1622 tandem autologous-reduced intensity allogeneic stem cell transplantation in high-risk relapsed Hodgkin lymphoma: a retrospective study of the LWP-EBMT. *HemaSphere*. 2019;3:749-50.
- Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2004;124:645-52.
- Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19:1312-9.
- Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, noncross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119:1665-70.
- Moskowitz C. Novel agents and strategies in transplant-eligible patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:331-8.
- Hamadani M, Collins GP, Samaniego F, et al. Phase 1 study of Adct-301 (camidanlumab tesirine), a novel pyrrolizidine-based antibody drug conjugate, in relapsed/ refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):928.
- Von Tresckow B, Morschhauser F, Szer J, et al. Panobinostat consolidation in patients with Hodgkin lymphoma at risk for relapse after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant: final results after early trial discontinuation. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:222-5.
- Lancet JE, Rapoport AP, Brasacchio R, et al. Autotransplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:265-71.
- Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J Clin Oncol*. 1999;17:3101-9.
- Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., и др. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Онкогематология*. 2018;13(4):17-26 [Lepik KV, Mikhailova NB, Kondakova EV, et al. Effektivnost' i bezopasnost' nivolumaba v lechenii retsidiviruiushchei i refrakternoi klassicheskoi limfomy Khodzhdzina: opyt PSPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. *Onkogematologiya*. 2018;13(4):17-26 (in Russian)].
- European Medicines Agency. Keytruda. Summary of product characteristics. 2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf). Accessed: 01.01.2020.
- Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year followup of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134:1144-53.
- Engert A, Diehl V, Schnell R, et al. A phase-I study of an anti-CD25 ricin A-chain immunotoxin (RFT5-SMPT-dgA) in patients with refractory Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89:403-10.



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 18.07.2022  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 04.10.2022

OMNIDOCTOR.RU

# Радиационно-индуцированная саркома мягких тканей шеи после лучевой терапии лимфомы Ходжкина. Клиническое наблюдение

Н.А. Огнерубов<sup>✉1,2</sup>, Т.С. Антипова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

<sup>3</sup>Центр ядерной медицины ООО «ПЭТ-Технолоджи», Тамбов, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Радиационно-индуцированные злокачественные новообразования возникают как долгосрочные осложнения лучевой терапии, широко применяемой для лечения ряда опухолей. Латентный период до развития второй опухоли колеблется от 3 до 60 лет. Эпителиальные опухоли и гемобласты возникают после лучевой терапии в низких дозах, а саркомы – в высоких дозах.

**Цель.** Представить случай радиационно-индуцированной ангиосаркомы мягких тканей шеи после излечения болезни Ходжкина.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилась больная 41 года, которой в 2004 г. по поводу лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием стадии IIIA с поражением шейно-надключичных лимфоузлов справа, средостения и лимфоузлов брюшной полости проведено 4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующей лучевой терапией шейно-надключичных лимфоузлов справа и средостения, суммарная очаговая доза – 40 Гр.

**Результаты.** Через 17 лет после окончания лечения болезни Ходжкина, включая лучевую терапию, у больной появились болезненная отечность мягких тканей шеи в зоне облучения с переходом на переднюю стенку грудной клетки и увеличенный шейный лимфоузел. Выполнена лимфодиссекция. По данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), гистологического и иммуногистохимического исследований установлена эпителиоидная ангиосаркома мягких тканей шеи и грудной стенки стадии IV cT2N1M1G3 с метастазами в кости скелета, лимфоузлы шеи, левый надпочечник. Хирургическое лечение из-за распространенности не выполнялось. Проведено 6 циклов полихимиотерапии по схеме доксорубин + ифосфамид. По данным ПЭТ/КТ получена частичная регрессия опухоли.

**Заключение.** Радиационно-индуцированная саркома мягких тканей является ятрогенным поздним осложнением лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина. Опухоль возникла в зоне облучения. ПЭТ/КТ является методом выбора в диагностике и оценке распространенности процесса и ответа на лечение. Химиотерапия как опция комплексного лечения позволяет достичь адекватного контроля течения болезни при невозможности выполнения хирургического метода.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, радиационно-индуцированные опухоли, ангиосаркома, диагностика, комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография, лечение

**Для цитирования:** Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Радиационно-индуцированная саркома мягких тканей шеи после лучевой терапии лимфомы Ходжкина. Клиническое наблюдение. Современная Онкология. 2022;24(3):325–330. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201904

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

Лучевая терапия среди всех специальных опций при лечении злокачественных новообразований занимает более 50% [1, 2]. Она применяется в различных дозах и режимах как в самостоятельном варианте при лечении первичной опухоли и зон регионарного лимфооттока, так и в адъювантном режиме. Наряду с этим современные достижения в мультимодальной терапии злокачественных новообразований позволили существенно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов.

Такая ситуация способствует увеличению риска развития ряда долгосрочных осложнений, включая вторичные опухоли. Известно, что среди всех специальных методов лечения лучевая терапия вносит основной вклад в развитие различных по гистогенезу вторичных радиационно-индуцированных злокачественных новообразований, включая саркому мягких тканей. Они встречаются у менее чем 1% пролеченных больных и до 5% среди всех сарком [3, 4].

В 1948 г. W. Sahan и соавт. описали вторичные саркомы, возникшие у пациентов после лучевой терапии и предложи-

ли критерии для постановки диагноза радиационно-индуцированных опухолей. Позднее эти критерии уточнялись. Клинический диагноз ставится на основании следующих показателей:

- наличие предшествующей лучевой терапии;
- опухоли должны возникать в поле облучения или рядом с ним;
- длительность латентного периода более 4 лет;
- вторичная и первичная опухоли должны иметь различное гистологическое строение [5, 6].

Среди нозологических вариантов вторичных опухолей чаще всего встречаются рак молочной железы, рак легких, щитовидной железы, опухоли желудочно-кишечного и урогенитального тракта [7].

Частота злокачественных новообразований, индуцированных лучевой терапией, различна. Так, A. Berrington de Gonzalez и соавт. (2013 г.) по данным ракового регистра программы США по наблюдению и эпидемиологии показали, что вторичные опухоли, ассоциированные с применением лучевой терапии, выявлены приблизительно у 8% па-

## 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 «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по клинко-экспертной работе ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592

**Антипова Татьяна Сергеевна** – врач Центра ядерной медицины ООО «ПЭТ-Технолоджи». E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (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

**Tatiana S. Antipova** – doctor, PET-Technology Ltd. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

# Radiation-induced soft tissue sarcoma of the neck after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: a clinical case

Nikolai A. Ognerubov<sup>✉1,2</sup>, Tatiana S. Antipova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

<sup>2</sup>Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

<sup>3</sup>PET-Technology, Tambov, Russia

## Abstract

**Background.** Radiation-induced malignancies are one of the long-term complications of radiation therapy, which is widely used to treat some tumors. The latency period before a second tumor develops varies from 3 to 60 years. Epithelial tumors and hemoblastoses occur after low-dose radiation therapy and sarcomas after high-dose radiation therapy.

**Aim.** To present a case of radiation-induced soft tissue angiosarcoma of the neck after the cure of Hodgkin's disease.

**Materials and methods.** A 41-year-old patient with Hodgkin's nodular lymphoma with the lymphoid predominance of stage IIIA with involvement of the right cervical and clavicular lymph nodes, mediastinum, and abdominal lymph nodes was followed-up. In 2004 the patient underwent four cycles of polychemotherapy per ABVD regimen followed by radiotherapy of the right cervical and clavicular lymph nodes and mediastinum, with a total focal dose of 40 Gy.

**Results.** Seventeen years after the treatment for Hodgkin's disease, including radiation therapy, the patient presented with painful swelling of the neck soft tissues in the radiation area with the transition to the anterior thoracic wall and an enlarged cervical lymph node. A lymph node dissection was performed. According to the combined positron emission tomography and X-ray computed tomography (PET/CT), histological and immunohistochemical studies, epithelioid angiosarcoma of soft tissues of the neck and thoracic wall stage IV cT2N1M1G3 with metastases to the skeleton bones, neck lymph nodes, left adrenal gland was established. Surgical treatment was not performed due to advanced disease. The patient received six cycles of polychemotherapy with doxorubicin + ifosfamide. PET/CT confirmed partial tumor regression.

**Conclusion.** Radiation-induced soft tissue sarcoma is a late iatrogenic complication of radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. The tumor occurred in the radiation area. PET/CT is the method of choice in diagnosing and evaluating the extent of cancer and response to treatment. Chemotherapy, as an option for complex treatment, can achieve adequate disease control when surgery is not feasible.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, radiation-induced tumors, angiosarcoma, diagnosis, combined positron emission and X-ray computed tomography, treatment

**For citation:** Ognerubov NA, Antipova TS. Radiation-induced soft tissue sarcoma of the neck after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: a clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):325–330. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201904

циентов [8]. В других исследованиях имеются указания на развитие вторичных новообразований у 5–6% пациенток с раком молочной железы и у 11% больных раком эндометрия после лучевой терапии [9].

Известно, что злокачественные и доброкачественные новообразования возникают с повышенной частотой после облучения шеи.

С. Sklar и соавт. (2000 г.) оценили состояние щитовидных желез у 1791 больного лимфомой Ходжкина после проведенного лечения. При этом 79% пациентов получали лучевую терапию на область щитовидной железы, причем средняя доза облучения составила 35 Гр. В процессе динамического наблюдения рак щитовидной железы диагностирован у 20 пациентов. Это в 18 раз выше показателя для населения в целом [10].

К. Sale и соавт. (2004 г.) сообщили о развитии 13 случаев злокачественных опухолей в области головы и шеи после лучевой терапии. При этом наиболее частым гистологическим вариантом стала саркома, а затем плоскоклеточный рак [11].

Аналогичные данные приводят S. Patel и соавт. (1999 г.). Они описали 10 случаев радиационно-индуцированных сарком в области головы и шеи, причем в 4 наблюдениях диагностирована фиброзная гистиоцитома [12].

Лимфома Ходжкина по частоте развития представляет собой опухоль с бимодальным возрастным распределением, возникающую у молодых людей в возрасте от 20 до 30 лет и в позднем периоде от 60 до 70 лет. Это заболевание лечится химио- и лучевой терапией. На сегодняшний день показатели излечения лимфомы Ходжкина превышают 80%. В связи с этим растет риск развития долгосрочных осложнений, таких как вторичные радиационно-индуцированные злокачественные опухоли. Среди них 1-е место занимают рак легкого и рак молочной железы, а рак щитовидной железы наблюдается у пациентов старше 30 лет [13].

Многие исследования показали, что частота вторичных злокачественных новообразований у излеченных после

лимфомы Ходжкина пациентов более значительна, чем в общей популяции [13].

Кроме того, в литературе имеется мнение, что пациенты с лимфомой Ходжкина, выжившие после второй злокачественной опухоли, также могут подвергаться повышенному риску развития последующих новообразований, частота которых увеличивается в 5,4 раза. При этом кумулятивная заболеваемость повторными опухолями составляет 13,3% [14].

Длительность латентного периода с момента окончания лечения по поводу лимфомы Ходжкина до клинического дебюта второй опухоли колеблется от 3 лет до 31 года [15, 16]. Так, L. Šalaševičius и соавт. (2020 г.) описали раннюю радиационно-индуцированную опухоль у 13-летней девочки с лимфомой Ходжкина, которая развилась в течение 3 лет от первоначального диагноза на фоне лечения, включая ниволумаб. Пациентке изначально проведено 6 циклов полихимиотерапии с полным метаболическим ответом и остаточной опухолью в средостении размером 6,2×8,6 см, в связи с чем проведена лучевая терапия на средостение в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр. Через 19 мес после начала лечения диагностирован рецидив, по поводу чего проводились химиотерапия и иммунотерапия ниволумабом, без эффекта. При гистологическом исследовании выявлена недифференцированная саркома шеи, трахеи, пищевода, носо- и ротоглотки. Иммуногистохимическое исследование исключило классическую лимфому Ходжкина [16].

Вклад различных методов лучевой терапии в развитие вторых опухолей является спорным. Так, интенсивно модулированная лучевая терапия связана с увеличением риска второго рака относительно 3D-конформной лучевой терапии [17].

По мнению некоторых авторов, применение меньших полей облучения и снижение СОД при проведении лучевой терапии, безусловно, может снизить частоту возникновения вторичных опухолей у больных лимфомой Ходжкина [18, 19].

Так, D. Hodgson и соавт. (2007 г.) определили относительный риск развития вторичных опухолей у 37 пациентов с лимфомой Ходжкина, которым проводилась лучевая терапия мантийной зоны методом вовлеченных полей. Авторы показали, что уменьшение полей облучения позволяет снизить риск развития вторых опухолей – рака молочной железы и рака легкого на 63 и 21% соответственно [20].

D. Weber и соавт. (2011 г.) показали возможность снижения радиационно-индуцированных вторичных опухолей с помощью стратегии планирования [21].

Результаты различных методов медицинской визуализации противоречивы, поскольку трудно отличить признаки рецидива от вторичных опухолей. Однако наличие большого размера, быстро растущего и обширного распространения свидетельствует о наличии вторичной опухоли [22].

Радиационно-индуцированные саркомы отличаются высокой агрессивностью клинического течения. На сегодняшний день лечение их остается спорным. При этом применяются все специальные методы лечения – хирургический, химиотерапия и повторное облучение, а также их различные комбинации [23]. Хирургическое лечение со свободными краями остается методом выбора. Однако, учитывая локализацию опухоли, в ряде случаев этого сложно достичь [24]. Опухоли высокой степени злокачественности и размером более 5 см подлежат первичной химиотерапии с последующим решением о возможности хирургического вмешательства по удалению остаточной опухоли [12]. Химиотерапия в качестве основного метода лечения применяется у 43% пациентов, а лучевая терапия – у 41% больных [25].

Ниже нами приведен случай развития радиационно-индуцированной метастатической ангиосаркомы с поражением мягких тканей шеи и грудной стенки с метастазами в кости, надпочечник через 17 лет после окончания лучевой терапии у больной лимфомой Ходжкина.

### Клинический случай

Пациентка М., 41 год, с января 2021 г. стала отмечать боли в крупных суставах, деформацию рукоятки грудины, быструю утомляемость. Одновременно появились увеличенный шейный лимфоузел справа и болезненная отечность мягких тканей в области шеи справа с переходом на переднюю поверхность шеи и грудной стенки.

Из анамнеза известно, что в 2004 г. больной проведено лечение по поводу лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием, IIIA стадия с поражением шейных и надключичных лимфатических узлов справа, забрюшинных лимфоузлов и средостения. Проведено 4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующей лучевой терапией расширенными полями на шейные и надключичные лимфоузлы справа и средостение, СОД – 40 Гр. После достижения клинко-гематологической ремиссии длительно находилась под динамическим наблюдением.

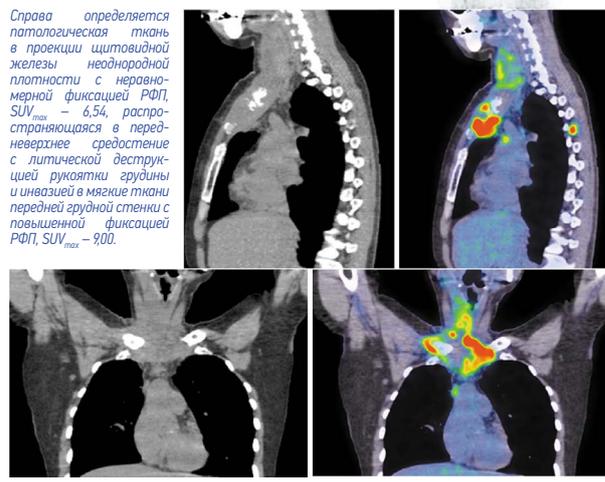
При объективном исследовании области шеи справа с переходом на переднюю поверхность шеи и грудную стенку, с деформацией рукоятки грудины имеется отечность мягких тканей с участками гиперемии. При пальпации в толще мягких тканей определяется овальное болезненное образование размером 3×4 см без четких границ. Справа выявлены увеличенные передние шейные лимфатические узлы метастатического характера.

С целью уточнения распространенности опухолевого процесса выполнена комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). При этом выявлены единичные шейные с фиксацией радиофармпрепарата (РФП), SUV<sub>max</sub> – 2,90 и множественные надключичные лимфоузлы размером 16×29 мм, SUV<sub>max</sub> – 7,90. Кроме того, в проекции щитовидной железы справа определяется патологическая ткань неоднородной плотности размером 28×38 мм, распространяющаяся в передневерхнее средостение с литической деструкцией рукоятки грудины

Рис. 1. Пациентка Б., 41 год. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ до начала лечения.

На МIP ПЭТ, сагиттальных и коронарных КТ- и ПЭТ/КТ-проекциях определяются единичные шейные лимфоузлы IIA/B группы справа, с фиксацией РФП SUV<sub>max</sub> – 2,90, а также многочисленные надключичные лимфоузлы справа метаболитическим размером 16×29 мм SUV<sub>max</sub> – 7,90.

Fig. 1. Female patient B., 41 years old. PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG before the treatment. MIP PET, sagittal and coronal CT, and PET/CT projections show solitary cervical lymph nodes of group IIA/B on the right, with a radiopharmaceutical uptake with SUV<sub>max</sub> of 2.90, and multiple supraclavicular lymph nodes on the right with metabolic size of 16×29 mm, SUV<sub>max</sub> – 7.90.

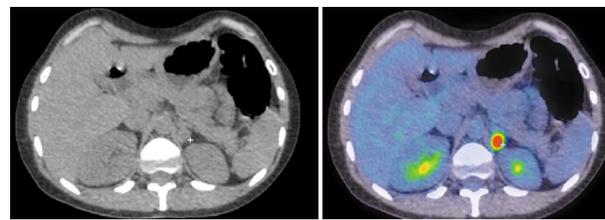


Справа определяется патологическая ткань в проекции щитовидной железы с неоднородной плотностью с неравномерной фиксацией РФП, SUV<sub>max</sub> – 6,54, распространяющаяся в передневерхнее средостение с литической деструкцией рукоятки грудины и инвазией в мягкие ткани передней грудной стенки с повышенной фиксацией РФП, SUV<sub>max</sub> – 9,00.

Рис. 2. Пациентка Б., 41 год. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ до начала лечения.

На аксиальных КТ- и ПЭТ/КТ-проекциях определяется образование медиальной ножки левого надпочечника размером 16×13 мм с фиксацией РФП, SUV<sub>max</sub> – 8,78.

Fig. 2. Female patient B., 41 years old. PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG before the treatment. Axial CT and PET/CT views reveal a mass of the left adrenal gland medial limb of 16×13 mm with a radiopharmaceutical uptake with SUV<sub>max</sub> of 8.78.



и инвазией в мягкие ткани передней грудной стенки общим размером 91×63 мм, с повышенной фиксацией РФП, SUV<sub>max</sub> – 9,00 (рис. 1).

В медиальной ножке левого надпочечника имеется образование размером 16×13 мм с фиксацией <sup>18</sup>F-ФДГ, SUV<sub>max</sub> – 8,78 (рис. 2). Кроме того, выявлены множественные очаги патологической фиксации РФП на фоне литической перестройки костной ткани в грудных концах ключиц, грудине, крыле левой и правой подвздошных костей, грудных позвонках, головке правой плечевой кости и большом вертеле левой бедренной кости.

Для уточнения морфологического строения опухоли выполнена шейная лимфодиссекция справа. При гистологическом исследовании по месту жительства выявлено злокачественное новообразование без уточнения гистогенеза. Препараты пересмотрены в федеральном центре. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования установлено, что опухоль имеет строение эпителиоидной ангиосаркомы G3, ассоциированной с лучевой терапией. С учетом пересмотра и результатов методов медицинской визуализации установлен диагноз: первичное метакхронное заболевание. Эпителиоидная ангиосаркома мягких тканей шеи и грудной стенки стадии IV сT2N1M1G3. Метастазы в кости скелета, шейные лимфоузлы и левый надпочечник. Лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием стадии IIIA с поражением

Рис. 3. Пациентка Б., 41 год. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ по окончании 6 циклов полихимиотерапии. На МIP ПЭТ, сагиттальных и корональных КТ- и ПЭТ/КТ-проекциях лимфатические узлы шеи не увеличены, без повышенной метаболической активности. Патологической ткани на уровне щитовидной железы не определяется.

Fig. 3. Female patient B., 41 years old. PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG at the end of 6 cycles of polychemotherapy. The neck lymph nodes were not enlarged on MIP PET, sagittal and coronal CT, and PET/CT views; no increased metabolic activity was observed. Abnormal tissue at the thyroid gland level was not found.



Сохраняется мягкотканый компонент в передневерхнем средостении с литической деструкцией рукоятки грудины и инвазией в мягкие ткани передней грудной стенки размером 25×40×32 мм, ранее – 39×23×48 мм с повышенной фиксацией РФП,  $\text{SUV}_{\text{max}} = 3,3$ , а ранее – 5,15.

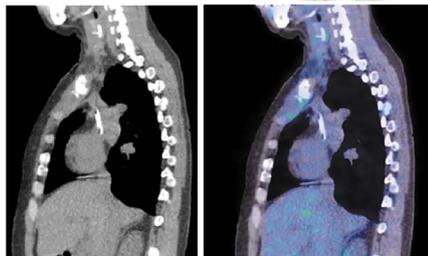
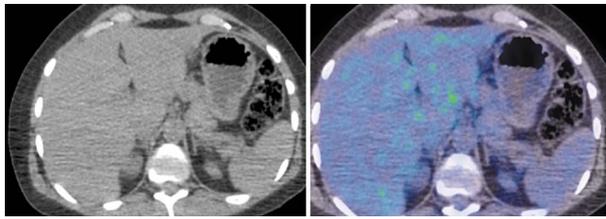


Рис. 4. Пациентка Б., 41 год. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ по окончании 6 циклов полихимиотерапии. На аксиальных КТ- и ПЭТ/КТ-проекциях образование в области медиальной ножки левого надпочечника не определяется, регрессировало.

Fig. 4. Female patient B., 41 years old. PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG at the end of 6 cycles of polychemotherapy. Axial CT and PET/CT views showed no mass in the area of the left adrenal gland medial limb; the mass regressed.



ем шейно-надключичных лимфоузлов справа, средостения и лимфоузлов брюшной полости. Состояние после химиолучевой терапии в 2004 г. Учитывая локализацию и распространенность опухолевого процесса, проведение хирургического лечения не показано. Назначены полихимиотерапия по схеме доксорубин + ифосфамид, а также остеомодифицирующие препараты.

Пациентке проведено 6 циклов полихимиотерапии по указанной схеме с последующей оценкой эффекта лечения с помощью ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Согласно результатам ПЭТ/КТ, лимфоузлы шеи не увеличены, без повышенной метаболической активности. На уровне щитовидной железы патологически измененной ткани не определяется. Тем не менее в передневерхнем средостении имеется мягкотканый компонент с литической деструкцией рукоятки грудины и инвазией в мягкие ткани передней грудной стенки размером 40×32 мм по сравнению с 23×48 мм в предыдущем исследовании, с повышенной фиксацией РФП,  $\text{SUV}_{\text{max}} = 3,3$  (рис. 3, 4). Кроме того, отмечается снижение фиксации РФП во вторичных очагах на фоне литической перестройки костной ткани в грудинных концах ключиц, грудине, крыле левой и правой подвздошной кости, грудных позвонках, головке правой плечевой и левой бедренной кости.

В соответствии с критериями RECIST 1.1 указанные изменения расценены как частичная регрессия опухоли.

Приведенный случай свидетельствует о том, что лучевая терапия является основным фактором риска развития радиационно-индуцированных опухолей у излеченных больных с лимфомой Ходжкина. Ангиосаркома, ассоциированная с лучевой терапией в области мягких тканей шеи и передней грудной стенки, относится к весьма редким опухолям. Латентный период возникновения опухоли составил 17 лет. При этом она возникла в зоне облучения расширенными полями, СОД – 40 Гр. При диссеминированном опухолевом процессе полихимиотерапия является основным методом для контроля течения заболевания, в данном случае – на протяжении 8 мес. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ служит методом выбора для диагностики, стадирования и оценки эффекта при радиационно-индуцированных опухолях.

## Обсуждение

Вторичные злокачественные новообразования являются ятрогенными, наиболее значимыми долгосрочными последствиями применения лучевой терапии, доля которых среди поздних эффектов составляет 75–80% [26].

А. van Eggermond и соавт. в 2014 г. опубликовали результаты крупнейшего голландского исследования о риске развития множественных злокачественных опухолей по завершении лечения у 3122 больных с лимфомой Ходжкина. Большинство пациентов получали либо лучевую терапию – 30,1%, либо химиолучевое лечение – 59,6%, а 10,2% – только химиотерапию. Медиана наблюдения составила 22,6 года. Во время наблюдения у 26,6% больных развилась вторая, у 4% – третья, а в 0,5% случаев – четвертая опухоль. Медиана интервала между первым и вторым злокачественным новообразованием составила 19,4 года, а между вторым и третьим – 4,3 года. Причем у женщин рак молочной железы стал наиболее частым при второй и третьей локализации – 43,9 и 54,8% соответственно. У мужчин аналогичную ситуацию занимал рак легких – 25,4 и 26,8% соответственно. Авторы показали, что риск развития второго злокачественного новообразования увеличивается в 4,7 раза, а третьего – в 5,4 раза [14].

Предполагается, что риск развития вторичных опухолей увеличивается после применения лучевой терапии, особенно при высоких дозах и расширенными полями, а также выше диафрагмы [27, 28].

Известно, что лучевая терапия средостения в СОД более 30 Гр сопровождается развитием злокачественной опухоли [7].

В приведенном случае пациентке по поводу лимфомы Ходжкина проводилась лучевая терапия на зоны поражения, включая шейно-надключичные лимфатические узлы справа расширенными полями и на остаточную опухоль средостения, СОД – 40 Гр. При обследовании установлено, что опухоль возникла в зоне облучения.

К. Toda и соавт. (2009 г.) указывают, что интервал с момента окончания лучевой терапии до диагностики второй опухоли находится в диапазоне от 8,7 до 22,7 года, при медиане 13,9 года [29]. Другие авторы ссылаются на более короткий период длительности латентного периода – от 10 лет до 17,5 года [14, 29].

В представленном клиническом случае ангиосаркома мягких тканей шеи и передней грудной стенки развилась через 17 лет после окончания лечения с применением лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина.

Клинические проявления заболевания могут быть затруднены из-за уплотнения и развития фиброза тканей в зоне облучения. Наиболее распространены симптомы, обусловленные локализацией самой опухоли. Это прежде всего асимметрия, отечность мягких тканей, боль, носовые кровотечения и дисфагия при локализации ее в области головы и шеи [30].

В приведенном случае клинический дебют второй опухоли у пациентки заключался в появлении отека мягких тканей шеи справа с быстрым распространением на переднюю поверхность шеи и переднюю поверхность груд-

ной стенки, болезненности, а также увеличении шейных лимфоузлов.

С диагностической целью применяются различные методы медицинской визуализации. Рентгенологические данные могут иметь неоднозначную трактовку из-за гетерогенного строения опухоли. Порой вторичные радиационно-индуцированные опухоли трудно отличить от первичных спорадических и вторичных поражений [22].

В представленном наблюдении для оценки распространенности опухолевого процесса и эффекта проводимой терапии нами применялась ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Этот метод позволил уточнить стадию опухолевого процесса с учетом метаболической активности. Выявлены метастазы в кости скелета, левый надпочечник.

Радиационно-индуцированные саркомы считаются высоко агрессивными новообразованиями с неблагоприятным прогнозом. Такой характер опухоли, невозможность повторного облучения и ограничения по применению химиотерапии делают хирургический метод наиболее важным. Однако локализация и анатомические особенности роста сарком часто требуют выполнения обширных хирургических вмешательств, порой сопровождающихся косметическими дефектами и угрожающих жизненно важным структурам. Эти обстоятельства, безусловно, ухудшают качество жизни и сокращают общую ее продолжительность [31], в связи с чем применяют другие специальные опции в различных режимах – полихимиотерапию и повторное облучение [23].

В нашем случае в связи с распространенностью опухолевого процесса выполнение хирургического вмешательства оказалось невозможно. Поэтому проведена полихимиотерапия по схеме доксорубин + ифосфамид в количестве 6 циклов. При этом получена частичная регрессия опухоли, которая подтверждена с помощью ПЭТ/КТ.

W. Zhu и соавт. (2016 г.) описали клинические особенности радиационно-индуцированной саркомы головы и шеи у 338 пациентов. Среди различных гистологических вариантов наиболее распространенной является остеосаркома (34%), затем фибросаркома (19,2%), недифференцированная плеоморфная саркома (15,8%), неутонченная саркома (10,7%), лейомиосаркома (5,6%) и рабдомиосаркома (3,8%). Другие менее распространенные варианты представлены шванномой, хондросаркомой, ангиосаркомой, карциносаркомой, саркомой Капоши и липосаркомой [32].

В нашем наблюдении у пациентки диагностирована радиационно-индуцированная эпителиоидная ангиосаркома высокой степени злокачественности (G3) стадии IV cT2N1M1 с поражением мягких тканей шеи, грудной стенки и лимфоузлов, с метастазами в кости, левый надпочечник.

Согласно данным литературы радиационно-индуцированные опухоли у 43–90% больных развиваются в зоне облучения и вблизи первичного поля лучевой терапии, в пределах 5 см [33].

В представленном случае радиационно-индуцированная опухоль развилась в зоне облучения – шейно-надключичная область справа.

По данным J. Mito и соавт. (2019 г.), из 167 больных с радиационно-индуцированными саркомами ангиосаркомы выявлены в 41% наблюдений, недифференцированная/неклассифицированная – в 40% случаев, лейомиосаркома – у 8% пациентов, злокачественная шваннома констатирована у 6% больных, а остеосаркома – в 2% случаев. Лечение включало в себя хирургическое вмешательство – 91%, химиотерапию – 44% и лучевое лечение – в 27% наблюдений. При этом 3-летняя общая выживаемость составила 74%.

Многомерный анализ показал, что положительные края и глубокая локализация опухоли связаны с худшей общей продолжительностью жизни. Авторы считают, что хирургическое лечение с отрицательным краем, поверхностным расположением опухоли, а также низкая степень ее злокачественности являются основными факторами улучшения общей выживаемости. При этом радикальное хирургическое вмешательство является оптимальной опцией комплексного лечения [25].

## Заключение

Радиационно-индуцированные злокачественные опухоли возникают как долгосрочные ятрогенные осложнения по окончании применения лучевой терапии после различного по длительности латентного периода. Врачи общей практики должны помнить о повышенном риске развития повторных злокачественных опухолей у пациентов с лимфомой Ходжкина по окончании лечения, включая радиотерапию. Опухоли, ассоциированные с лучевой терапией, имеют различные гистогенез и клиническую картину, что затрудняет диагностику и оптимальный метод лечения. Методы медицинской визуализации являются основными в диагностике, установлении распространенности опухолевого процесса и оценке эффективности проводимой терапии, а также диспансерном наблюдении. Среди них наиболее значимая роль принадлежит гибридной технологии ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

На сегодняшний день для лечения радиационно-индуцированных сарком применяют мультимодальный подход с комбинацией хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии. Биологические особенности опухоли ограничивают возможности хирургического метода. Химиотерапия как основная опция используется при диссеминированном опухолевом процессе. Организация долгосрочного диспансерного наблюдения за этим контингентом больных позволит выявить последующие опухоли на ранних стадиях.

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

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

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumar S. Second malignant neoplasms following radio-therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(12):4744–59.
- Singh GK, Yadav V, Singh P, Bhowmik KT. Radiation-Induced Malignancies Making Radiotherapy a "Two-Edged Sword": A Review of Literature. *World J Oncol*. 2017;8(1):1–6.
- Dineen SP, Roland CL, Feig R, et al. Radiation-associated undifferentiated pleomorphic sarcoma is associated with worse clinical outcomes than sporadic lesions. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:3913–20.
- Kim KS, Chang JH, Choi N, et al. Radiation-induced sarcoma: A 15-year experience in a single large tertiary referral center. *Cancer Res Treat*. 2016;48:650–7.
- Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, et al. Sarcoma in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer*. 1948;3:29. DOI:10.1002/1097-0142(194805)1:1<3::AID-CNCR2820010103>3.0.CO;2-7
- Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:83–8. DOI:10.1016/S0360-3016(03)00073-7
- Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003;290:465–75. DOI:10.1001/jama.290.4.465
- Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, et al. Second solid cancers after radiotherapy: a systematic review of the epidemiological studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:1–19. DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.09.001
- Yang Q, Mo Y, Zhao Q, et al. Radiation-induced sarcomas of the head and neck in post-radiation nasopharyngeal carcinoma. *Radiol Med*. 2017;122:53–60. DOI:10.1007/s11547-016-0695-5
- Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the Thyroid in Survivors of Hodgkin's Disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3227032. DOI:10.1210/jcem.85.9.6808
- Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:643–5. DOI:10.1016/j.otohns.2004.05.012
- Patel SG, See AC, Williamson PA, et al. Radiation induced sarcoma of the head and neck. *Head Neck*. 1999;21:346–54. DOI:10.1002/(SICI)1097-0347(199907)21:4<346::AID-HED9>3.0.CO;2-B
- Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol*. 2002;20:3484–94. DOI:10.1200/JCO.2002.09.038
- van Eggermond AM, Schaapveld M, Lugtenburg PJ. Risk of multiple primary malignancies following treatment of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2014;124(3):319–27. DOI:10.1182/blood-2013-10-532184
- O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, et al. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28:1232–9. DOI:10.1200/JCO.2009.24.8062
- Šalaševičius L, Vaitkevičienė GE, Pasaulienė R, et al. Early Radiation-Induced Sarcoma in an Adolescent Treated for Relapsed Hodgkin Lymphoma with Nivolumab. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(4):155. DOI:10.3390/medicina56040155
- Kry SF, Followill D, White RA, et al. Uncertainty of calculated risk estimates for secondary malignancies after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:1265–71. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.04.014
- Johansen S, Cozzi L, Olsen DR. A planning comparison of dose patterns in organs at risk and predicted risk for radiation induced malignancy in the contralateral breast following radiation therapy of primary breast using conventional, IMRT and volumetric modulated arc treatment techniques. *Acta Oncol*. 2009;48:495–503. DOI:10.1080/02841860802657227
- Weber DC, Peguret N, Dipasquale G, et al. Involved-node and involved field volumetric modulated arc vs. fixed beam intensity-modulated radiotherapy for female patients with early-stage supra-diaphragmatic Hodgkin lymphoma: A comparative planning study. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2009;75:1578–86.
- Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;110:2576–86.
- Weber DC, Johanson S, Peguret N, et al. Predicted Risk of Radiation-Induced Cancers After Involved Field and Involved Node Radiotherapy With or Without Intensity Modulation for Early-Stage Hodgkin Lymphoma in Female Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):490–7. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.05.035
- Cai PQ, Wu YP, Li L, et al. CT and MRI of radiation-induced sarcomas of the head and neck following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol*. 2013;68:683–9. DOI:10.1016/j.crad.2013.01.004
- Wei Z, Xie Y, Xu J, et al. Radiation-induced sarcoma of head and neck: 50 years of experience at a single institution in an endemic area of nasopharyngeal carcinoma in China. *Med Oncol*. 2012;29:670–6. DOI:10.1007/s12032-011-9828-9
- Coca-Pelaz A, Mäkitie AA, Strojjan P, et al. Radiation-Induced Sarcomas of the Head and Neck: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021;38:90–108. DOI:10.1007/s12325-020-01556-y
- Mito JK, Mitra D, Barysaukas CM, et al. A Comparison of Outcomes and Prognostic Features for Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast and Other Radiation-Associated Sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(2):425–35. DOI:10.1016/j.ijrobp.2019.01.082
- Ng AK, Mauch PM. Late effects of Hodgkin's disease and its treatment. *Cancer J*. 2009;15:164–8. DOI:10.1097/PP0.0b013e31819e30d7
- Morton LM. Triple jeopardy for Hodgkin lymphoma survivors? *Blood*. 2014;124(3):309–10. DOI:10.1182/blood-2014-05-571646
- Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease: German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. *J Clin Oncol*. 1997;15:2247–53.
- Toda K, Shibuya H, Hayashi K, Ayukawa F. Radiation-induced cancer after radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a retrospective study. *Radiat Oncol*. 2009;4(1):21. DOI:10.1186/1748-717x-4-21
- Debnam JM, Guha-Thakurta N, Mahfouz YM, et al. Radiation-associated head and neck sarcomas: Spectrum of imaging findings. *Oral Oncol*. 2012;48:155–61. DOI:10.1016/j.oraloncology.2011.08.017
- Rosko AJ, Birkeland AC, Chinn SB, et al. Survival and margin status in head and neck radiation-induced sarcomas and de novo sarcomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157:252–9. DOI:10.1177/0194599817700389
- Zhu W, Hu F, Zhao T, et al. Clinical characteristics of radiation-induced sarcoma of the head and neck: review of 15 cases and 323 cases in the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74:283–91. DOI:10.1016/j.joms.2015.07.013
- Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys Med Biol*. 2014;53:1–58. DOI:10.1088/0031-9155/53/13/R01

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022



# CAR NK-клетки и возможность их использования для лечения гематологических новообразований

И.В. Грибкова✉

ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

## Аннотация

Гематологические злокачественные новообразования включают в себя более 100 различных подтипов и составляют около 4,8% от всех опухолевых заболеваний в России. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, многие из них связаны с плохим прогнозом. В последние годы клеточная терапия представляется многообещающим подходом к лечению неизлечимых гематологических злокачественных новообразований, показывая поразительные результаты в различных клинических испытаниях. Наиболее изученной и показавшей значимые клинические результаты клеточной терапией является терапия Т-лимфоцитами с химерными антигенными рецепторами (CAR Т-лимфоциты или CAR Т-клетки, от англ. CAR – chimeric antigen receptor). Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) одобрило применение CAR Т-клеток для терапии В-клеточных лимфом и В-клеточных острых лимфобластных лейкозов. Однако остаются значительные проблемы, связанные с производством, стоимостью и серьезными побочными эффектами данного метода лечения. Альтернативой применения Т-клеток может стать использование клеток врожденного иммунитета, в частности натуральных киллеров (НК), обладающих высоким противоопухолевым потенциалом. В исследованиях последних лет показана противоопухолевая эффективность терапии, в которой используются генетически модифицированные натуральные киллеры – CAR NK-клетки. Целью данного обзора является описание и систематизация опыта использования CAR NK-клеток для лечения гематологических новообразований. В обзоре представлены преимущества и недостатки данного метода, а также проблемы, которые еще предстоит решить для его широкого внедрения в клиническую практику.

**Ключевые слова:** гематологические злокачественные новообразования, CAR NK-клеточная терапия, химерный антигенный рецептор, адоптивная терапия, иммунотерапия

**Для цитирования:** Грибкова И.В. CAR NK-клетки и возможность их использования для лечения гематологических новообразований. Современная Онкология. 2022;24(3):331–335. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201699

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

# CAR NK-cells for the treatment of hematological malignancies: A review

Irina V. Gribkova✉

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

## Abstract

Hematological malignant neoplasms include more than a hundred different subtypes and account for about 4.8% of all neoplastic diseases in Russia. Despite significant advances in diagnosis and treatment, many of them remain incurable. In recent years, cell-based therapy appears to be a promising approach to the treatment of these incurable hematologic malignancies, showing striking results in various clinical trials. The most studied and advanced cell therapy is the therapy with T-lymphocytes modified with chimeric antigen receptors (CAR). However, although the US Food and Drug Administration has approved CAR T cells for the treatment of B-cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia, significant problems remain in terms of production, cost, and serious side effects. An alternative to the use of T cells can be the use of innate immune cells, in particular natural killer cells (NK), which have a high antitumor potential. Recent studies have shown the antitumor efficacy of a therapy that uses genetically modified natural killer cells – CAR NK cells. The purpose of this review was to describe and systematize the experience of using CAR NK cells for the treatment of hematological neoplasms. The review presents the advantages and disadvantages of this method, as well as the problems that still have to be solved for its widespread introduction into clinical practice.

**Keywords:** hematological malignancies, CAR NK-cell therapy, chimeric antigen receptor, adoptive therapy, immunotherapy

**For citation:** Gribkova IV. CAR NK-cells for the treatment of hematological malignancies: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):331–335. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201699

## Введение

Гемобластозы включают в себя более 100 различных подтипов и вместе составляют около 4,8% всех опухолевых заболеваний в России [1]. С большей частотой они встречаются у пожилых людей [1]. Ожидается, что в будущем количество случаев заболевания будет расти из-за увеличения продолжительности жизни [2]. Традиционно схемы лечения гематологических злокачественных новообразований включали

химио- и лучевую терапию, а также трансплантацию стволовых клеток. За последнее десятилетие за счет достижений в диагностике и терапии этих заболеваний получены существенные улучшения результатов лечения. К новым терапевтическим подходам относятся введение моноклональных антител [3–5] и иммуномодулирующих препаратов [6]. Тем не менее некоторые виды онкогематологических заболеваний по-прежнему имеют плохой прогноз. В последние

## Информация об авторе / Information about the author

✉Грибкова Ирина Владимировна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. научно-клинического отд. ГБУ НИИОЗММ ДЗМ. E-mail: igribkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7757-318X; SPIN-код: 1559-3870

✉Irina V. Gribkova – Cand. Sci. (Biol.), Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department. E-mail: igribkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7757-318X; SPIN code: 1559-3870

годы перспективным подходом считается терапия на основе клеток [7–9]. Пациентам со злокачественным новообразованием вводят препарат в форме модифицированных или немодифицированных живых клеток от пациента или подходящего донора, которые способны специфически распознавать и разрушать злокачественные клетки. На данный момент наиболее изученными и применяемыми в клинической практике являются методы лечения на основе Т-лимфоцитов, модифицированных химерными антигенными рецепторами (CAR Т-клеток), которые показали отличные результаты в лечении различных типов гематологических опухолей [10–12]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, CAR Т-клеточная терапия имеет определенные ограничения, обусловленные серьезными побочными эффектами, трудностями и высокой стоимостью производства CAR Т-клеток индивидуально для каждого пациента, невозможностью использования аллогенных продуктов и др. Данные проблемы могут быть решены путем внедрения CAR-технологий в другие клетки иммунной системы – натуральные киллеры (NK-клетки) [13].

В последние годы проводятся исследования CAR NK-клеточной терапии в моделях на животных, а также появляются небольшие клинические исследования. Структура и целевые антигены CAR NK-клеток обычно подобны таковым для CAR Т-клеток [14]. Однако важно отметить, что CAR NK-клетки, по-видимому, имеют много преимуществ по сравнению с CAR Т-клетками. Например, аллогенные NK-клетки могут использоваться в качестве эффекторных клеток, поскольку они не вызывают реакцию «трансплантат против хозяина». Кроме того, CAR NK-клетки могут быть безопаснее, чем CAR Т-клетки: отсутствие серьезных токсических эффектов данной терапии показано во многих исследованиях [14].

В данном обзоре будут рассмотрены данные современных исследований CAR NK-клеток в терапии гематологических новообразований.

### Основные особенности NK-клеток. Химерный антигенный рецептор (CAR)

NK-клетки – эффекторные клетки врожденного иммунитета, играющие важную роль в уничтожении как клеток, инфицированных вирусом, так и опухолевых клеток [15]. NK-клетки составляют 5–15% лейкоцитов периферической крови человека и обычно идентифицируются по экспрессии CD56 без совместной экспрессии CD3 и Т-клеточного рецептора [16].

В проведенных исследованиях показано, что NK-клетки проявляют мощный противоопухолевый иммунитет с помощью множества механизмов. Они функционально подобны цитотоксическим CD8+Т-клеткам и убивают клетки-мишени с помощью аналогичных цитотоксических механизмов, но в отличие от Т-клеток NK-клетки не распознают клетки-мишени через антиген-специфические рецепторы [17]. Активация цитотоксической активности NK-клеток контролируется сигналами от активирующих и ингибирующих рецепторов на их поверхности [13, 18]. К ним относятся ингибирующие иммуноглобулин-подобные рецепторы – KIR (KIR-2DL и KIR-3DL) и B1 (LILRB1), активирующие рецепторы естественной цитотоксичности (NKP46, NKP30 и NKP44) [13]. Таким образом, уничтожение клетки-мишени NK-клеткой зависит от баланса между тормозными и активирующими сигналами. После активации NK-клетки лизируют опухолевые клетки путем высвобождения цитотоксических молекул перфорина и гранзима [13].

NK-клетки также задействованы в механизме антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, при которой антитела, связанные с клетками-мишенями, активируют цитотоксичность NK-клеток [19]. NK-клетки экспрессируют CD16, который распознает Fc фрагмент иммуноглобулина G, связанный с поверхностью клетки-мишени. Это взаимодействие активирует цитотоксическую функцию NK-клеток. Помимо своей роли в качестве цитотоксических эффекторных клеток активированные NK-клетки также секретируют различные

воспалительные цитокины и хемокины, которые в свою очередь привлекают и активируют другие иммунные клетки, такие как Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги [20].

В 2006 г. обнаружено, что NK-клетки обладают способностью иммунологической памяти: подобно клеткам адаптивного иммунитета они распознают и уничтожают патогены в ответ на их повторное попадание в организм [13]. Обычно такие клетки экспрессируют высокие уровни NKG2C и обладают способностью к длительной пролиферации и персистенции *in vivo* [21]. NK-клетки памяти также можно характеризовать как клетки, обладающие высоким уровнем цитотоксической активности. В системе *in vitro* получение клеток, обладающих подобными характеристиками, возможно при создании оптимальных условий культивирования с использованием различных ростовых факторов, активирующих пролиферативную и цитотоксическую активность натуральных киллеров [13].

Однако, несмотря на наличие мощных противоопухолевых свойств NK-клеток, клинический эффект от их введения остается неоправданно низким [13], что в свою очередь может быть отчасти обусловлено влиянием микроокружения опухоли. Накопленные данные показали, что проникающие в опухоль NK-клетки проявляют слабую цитотоксическую способность, сопровождаемую подавлением активирующих рецепторов и повышением активности ингибирующих рецепторов по сравнению с NK-клетками в неопухолевых тканях [22, 23]. Проллиферация NK-клеток и противоопухолевая активность подавляются секрецией опухолевыми клетками различных иммуносупрессивных факторов, а также регуляторными Т-клетками из микроокружения опухоли. Высокие уровни ингибирующих молекул, включая лиганды запрограммированной смерти PD-L1 или PD-L2, экспрессируемые на опухолевых клетках, антигенпрезентирующих клетках, иммуносупрессивных клетках и стромальных клетках в микроокружении опухоли, предотвращают активацию NK-клеток, что приводит к их истощению и дисфункции [24].

Для усиления специфической активности NK-клеток применяются CAR-технологии, а также комбинированная терапия с использованием блокады иммунных контрольных точек или подавления ингибирующих рецепторов NK-клеток.

CAR-технология базируется на создании клеток, несущих химерный антигенный рецептор (CAR), селективно узнающий антигены на поверхности опухолевой клетки (рис. 1). CAR представляет собой искусственно модифицированный гибридный белок, основанный на Т-клеточном рецепторе, который состоит из внеклеточного домена распознавания антигена, слитого с множеством внутриклеточных сигнальных доменов. Внеклеточный домен CAR обычно представляет собой одноцепочечный вариационный фрагмент антитела (scFv), который распознает специфический антиген (обычно сверхэкспрессируемый на опухолевых клетках или уникальный для них) без презентации молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), подобно антителу. Внутриклеточные домены обычно содержат CD3 $\zeta$ , CD28, 4-1BB и предназначены для увеличения активации NK-клеток [25].

Специфическими мишенями для CAR NK-клеток обычно являются CD19, CD20, CD33, CD7 и CD138 [25].

### Преимущества и недостатки использования NK-клеток для CAR-терапии

Несмотря на то что NK-клетки являются привлекательным источником эффекторных клеток для иммунотерапии новообразований, использование NK-клеток для CAR-терапии ограничено. Вероятно, это связано с рядом недостатков, которые NK-клетки имеют по сравнению с Т-клетками для использования в CAR-терапии. Во-первых, количество NK-клеток в периферической крови относительно низкое и NK-клетки намного сложнее размножаются *in vitro*, поскольку количество клеточных делений, которым они могут подвергнуться, ограничено. Это затрудняет получение достаточного количества аутологичных NK-клеток,

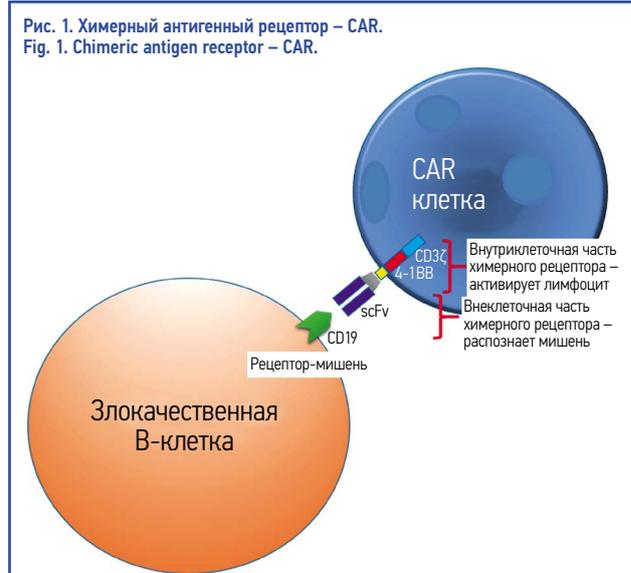
необходимых для инфузии [26, 27]. Кроме того, почти полное отсутствие формирования памяти и короткая продолжительность жизни этих клеток препятствуют долговечности ответа [26, 27]. Важным недостатком использования CAR NK-клеток является также тот факт, что трудно их получить и манипулировать ими: по сравнению с Т-клетками NK-клетки довольно устойчивы к генной инженерии [14, 28].

Для преодоления этих сложностей проведены различные исследования. Показано, что цитокины интерлейкин (ИЛ)-12, ИЛ-15 и ИЛ-18 могут побуждать NK-клетки к дифференцировке в NK-клетки памяти, которые имеют более длительную продолжительность жизни *in vivo* [29]. А благодаря последним достижениям и разработкам клинически совместимых методов экспансии и генетического манипулирования NK-клетками CAR NK-терапия может иметь большой потенциал в качестве новой иммунотерапии злокачественных новообразований. Это объясняется еще и тем, что использование NK-клеток имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием Т-клеток. Во-первых, риск развития синдрома высвобождения цитокинов, наиболее серьезного побочного эффекта CAR Т-клеточной терапии [30], значительно ниже при использовании NK-клеток из-за разницы цитокинов, которые они продуцируют, и их более низкой скорости экспансии [26, 27]. Во-вторых, потенциальные побочные эффекты от CAR-терапии NK-клетками будут относительно короткими из-за уменьшенной продолжительности жизни NK-клеток. В-третьих, CAR NK-клетки не зависят только от конструкции CAR для распознавания опухолевых клеток, но также могут активироваться посредством других активирующих рецепторов природной цитотоксичности и вызывать гибель клеток-мишеней независимо от опухолевого антигена, тогда как Т-лимфоциты убивают свои мишени только с помощью CAR-специфического механизма. Следовательно, в условиях подавления антигена опухолевыми клетками, пытающимися избежать иммунного обнаружения, NK-клетки все еще будут эффективны против опухолевых клеток. Например, экспрессия CD16, опосредующая антителозависимую клеточную цитотоксичность CAR NK-клеток, представляет собой дополнительную стратегию уничтожения опухолей, а также ведет к возможности комбинированной терапии с моноклональными антителами [20, 31]. Наконец, CAR NK-клетки можно использовать в виде аллогенных материалов, поскольку перенос аллогенных NK-клеток не приводит к реакции «трансплантат против хозяина» [32]. Возможность производства готового к употреблению продукта на основе CAR NK-клеток для универсального лечения пациентов могла бы значительно увеличить скорость введения, эффективно сокращая время задержки от принятия решения о лечении до первого приема препарата. В связи с отсутствием серьезных токсических эффектов при терапии CAR NK-клетками лечение можно проводить с последующим наблюдением амбулаторно, что значительно снижает огромные косвенные затраты, связанные с терапией CAR Т-клетками из-за длительной госпитализации после инфузии [33].

### Данные об эффективности и безопасности CAR NK-клеточной терапии при гематологических новообразованиях

Недавний метаанализ текущих клинических испытаний по всему миру выявил 520 активных испытаний, в которых изучались в общей сложности 64 различных CAR, причем 96,4% испытаний использовали CAR Т-клетки [34]. Следовательно, в настоящее время область изучения CAR NK-клеток все еще находится в зачаточном состоянии с точки зрения перевода лабораторных исследований в клинические испытания. Некоторые из испытаний CAR NK-клеток сосредоточены на лимфоме и лейкемии, другие нацелены на солидные опухоли.

Нами найдено всего 2 опубликованные работы, описывающие результаты клинических испытаний CAR NK-клеток для терапии гематологических новообразований. В работе X. Tang и соавт. [35] сообщается о небольшом исследова-



нии пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Использована конструкция CAR III поколения, содержащая 2 костимулирующие молекулы: CD28 и 4-1BB. Данное исследование I фазы не продемонстрировало очевидной клинической эффективности, однако это первое клиническое испытание на людях показало, что данную терапию можно безопасно использовать у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой ОМЛ с высокой опухолевой нагрузкой.

Первое крупномасштабное клиническое испытание I/II фазы проведено совсем недавно и опубликовано в феврале 2020 г. [36]. Одиннадцать пациентов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) или неходжкинской лимфомой (НХЛ) получали продукт аллогенных CAR NK-клеток, выделенных из пуповинной крови, после прохождения химиотерапии, сопровождающейся лимфодеплецией, на основе циклофосфида/флударабина. Хотя донорские NK-клетки первоначально выбраны на основе частичного совпадения HLA, из-за отсутствия реакции «трансплантат против хозяина» доноров для 2 последних пациентов выбирали без учета HLA-соответствия.

Для решения проблемы короткой продолжительности жизни CAR NK-клеток *in vivo* авторы исследования сконструировали NK-клетки, экспрессирующие ИЛ-15 [37]. Таким образом, трансдуцированные CAR клетки продуцировали собственный растворимый ИЛ-15, которого оказалось достаточно для поддержания автономного роста в течение 42 дней. Предотвращая возможность серьезных побочных эффектов, авторы также включили индуцибельный суицидный ген, называемый индуцибельной каспазой 9, в качестве меры безопасности.

Короткое время производства CAR-продукта позволило каждому пациенту получить индивидуально изготовленный клинический продукт в течение 2 нед после включения в клиническое исследование. Так, 8 (73%) из 11 пациентов ответили на лечение, у 7 пациентов (4 с лимфомой и 3 с ХЛЛ) достигнута полная ремиссия.

Введение CAR NK-клеток не было связано с развитием синдрома высвобождения цитокинов, нейротоксичности, реакции «трансплантат против хозяина» или других серьезных токсических эффектов, а также не наблюдалось повышения уровней воспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, по сравнению с исходным уровнем. Максимально переносимая доза не была достигнута. Ответы являлись быстрыми и наблюдались в течение 30 дней после инфузии. Количество инфузировавшихся CAR NK-клеток увеличилось в первые 3–14 дней после инфузии, а затем сохранялось на низком уровне не менее 12 мес.

Длительность ответа на CAR NK-клеточную терапию не могла быть оценена, поскольку после первых 30 дней тера-

Таблица 1. Основные характеристики и результаты клинических исследований CAR NK-клеток для терапии гемобластозов  
Table 1. Main characteristics and results of CAR NK cells clinical studies for the treatment of hematological malignancies

Заболевание	Число пациентов	Источник NK-клеток	Мишень для CAR NK-клеток	Костимулирующие и другие дополнительные домены в CAR	Побочные эффекты	Эффективность	Источник
ОМЛ	3	линия NK-92	CD33	CD28 и 4-1BB	Повышение температуры (38,5–40°C), СБЦ 1-й степени тяжести	Не продемонстрировано очевидной клинической эффективности	[35]
НХЛ или ХЛЛ	11	Пуповинная кровь	CD19	CD28, ИЛ-15 и индуцибельная каспаза 9	Не зарегистрировано развития серьезных токсических эффектов. Ни у одного из пациентов не наблюдалось симптомов СБЦ, нейротоксичности	При среднем сроке наблюдения 13,8 мес объективный ответ получен у 73% пациентов, в том числе у 64% пациентов достигнута полная ремиссия	[36]

Примечание. СБЦ – синдром высвобождения цитокинов.

пии была разрешена терапия консолидации ремиссии. Однако очевидно, что, учитывая тяжесть заболевания и несколько циклов неудачной химиотерапии (3–11), которым эти пациенты ранее подвергались, показатель ответа 8 из 11 пациентов является огромным успехом.

Основные характеристики и результаты описанных исследований сведены в табл. 1.

### Стратегии повышения эффективности терапии CAR NK-клетками

Несмотря на огромный потенциал CAR NK-клеточной терапии, все еще существуют фундаментальные проблемы, которые необходимо решить для расширения ее клинического применения. Во-первых, существующие CAR разработаны для создания CAR T-клеток и как таковые являются неоптимальным выбором для применения к NK-клеткам. Уже ведутся исследования в этом направлении. Так, в работе Y. Li и соавт. [38] представлены конструкции CAR, оптимизированные для активации и цитотоксичности именно NK-клеток.

Во-вторых, проблемы генетической инженерии первичных NK-клеток привели к проведению многих исследований и клинических испытаний с NK-клетками линии клеток NK-92. Разработка новых методов и оптимизация существующих технологий будут способствовать более эффективной генной инженерии первичных NK-клеток [39]. Так, например, недавно описана инновационная стратегия создания CAR NK-клеток с использованием периферической крови в качестве источника [40].

В-третьих, NK-клетки чувствительны к процессу замораживания-оттаивания. После оттаивания выживаемость и цитотоксичность NK-клеток значительно снижаются [41]. Некоторые команды исследователей обнаружили, что активность замороженных NK-клеток может быть частично восстановлена путем добавления ИЛ-2 [42]. Таким образом, необходимо изучить стратегии оптимальной криоконсервации, чтобы можно было производить готовые продукты CAR NK-клеточной терапии.

Наконец, аллогенные NK-клетки могут быть загрязнены T-клетками, что приводит к реакции «трансплантат против хозяина» или лимфопрлиферативным нарушениям [43]. Следовательно, необходимо установить лучшие клинические протоколы очистки NK-клеток, которые в конечном итоге будут безопасны для пациентов.

Для повышения эффективности CAR NK-клеточной терапии возможно ее комбинирование с терапией моноклональными антителами с целью использования как целенаправленного лизиса, так и антителозависимой цитотоксичности [39]. Кроме того, использование блокады иммунных контрольных точек или введение CAR с одновременным подавлением ингибирующих рецепторов NK-клеток (таких как NKG2A или TIM-3) для преодоления иммуносупрессивного эффекта в микроокружении опухоли может повысить противоопухолевую способность CAR NK-клеток [21].

### Заключение

В последние годы повышенное внимание уделяется CAR NK-клеточной терапии опухолевых заболеваний. Существующие доклинические и клинические данные говорят об эффективности и безопасности данной терапии. Использование CAR NK-клеток может оказаться успешным в особенности из-за отсутствия серьезных побочных эффектов и возможности использования готовых аллогенных продуктов. Однако данный подход является недавней концепцией и, следовательно, нуждается в дальнейшем улучшении для преодоления существующих проблем.

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

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

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

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

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

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

**Благодарности.** Выражаю огромную благодарность проф. А.А. Завьялову за ценные комментарии, данные им в процессе подготовки рукописи.

**Acknowledgements.** I express my gratitude to Prof. A.A. Zavyalov for his valuable comments during the preparation of the manuscript.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., и др. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV, et al. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIС radiologii» Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
- DeSantis CE, Miller KD, Dale W, et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:452–67. DOI:10.3322/caac.21577
- Oostindie SC, van der Horst HJ, Kil LP, et al. DuoHexaBody-CD37(RR), a novel biparatopic CD37 antibody with enhanced Fc-mediated hexamerization as a potential therapy for B-cell malignancies. *Blood Cancer J.* 2020;10(3):30. DOI:10.1038/s41408-020-0292-7
- Bonello F, D'Agostino M, Moscvin M, et al. CD38 as an immunotherapeutic target in multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18:1209–21. DOI:10.1080/14712598.2018.1544240

5. Salles G, Barrett M, Foa R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017;34:2232-73. DOI:10.1007/s12325-017-0612-x
6. Mori Y, Choi I, Yoshimoto G, et al. Phase I/II study of bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone treatment for relapsed and refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2020;111:673-80. DOI:10.1007/s12185-020-02833-w
7. Fathi E, Farahzadi R, Sheervalilou R, et al. A general view of CD33(+) leukemic stem cells and CAR-T cells as interesting targets in acute myeloblastic leukemia therapy. *Blood Res.* 2020;55:10-6. DOI:10.5045/br.2020.55.1.10
8. Lee HR, Baek KH. Role of natural killer cells for immunotherapy in chronic myeloid leukemia (Review). *Oncol Rep.* 2019;41:2625-35. DOI:10.3892/or.2019.7059
9. Van Acker HH, Versteven M, Lichtenegger FS, et al. Dendritic Cell-Based Immunotherapy of Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med.* 2019;8:579. DOI:10.3390/jcm8050579
10. Song W, Zhang M. Use of CAR-T cell therapy, PD-1 blockade, and their combination for the treatment of hematological malignancies. *Clin Immunol.* 2020;214:108382. DOI:10.1016/j.clim.2020.108382
11. Грибкова И.В., Завьялов А.А. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR) В-клеточной неходжкинской лимфомы: возможности и проблемы. *Вопросы онкологии.* 2021;67(3):350-60 [Gribkova IV, Zavyalov AA. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges. *Voprosy onkologii.* 2021;67(3):350-60 (in Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2021-67-3-350-360
12. Грибкова И.В., Завьялов А.А. CAR Т-клетки для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза. *Клиническая онкогематология.* 2021;14(2):225-30 [Gribkova IV, Zavyalov AA. CAR T-cells for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Klinicheskaja onkogematologija.* 2021;14(2):225-30 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2021-14-2-225-230
13. Борова Е.А., Жеравин А.А. Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний. *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(6):97-104 [Borobova EA, Zheravin AA. Natural killer cells in immunotherapy for cancer. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2018;17(6):97-104 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104
14. Hu Y, Tian Zh, Zhang C. Chimeric antigen receptor (CAR)-transduced natural killer cells in tumor immunotherapy. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2018;39:167-76. DOI:10.1038/aps.2017.125
15. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:515-25. DOI:10.1016/j.jaci.2013.07.020
16. Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine.* 2020;59:102975. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102975
17. Lanier LL. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat Immunol.* 2008;9(5):495-502. DOI:10.1038/ni1581
18. Hofland T, Eldering E, Kater AP, Tonino SH. Engaging Cytotoxic T and NK Cells for Immunotherapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4315. DOI:10.3390/ijms20174315
19. Wang W, Erbe AK, Hank JA, et al. NK cell-mediated antibodydependent cellular cytotoxicity in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2015;6:368. DOI:10.3389/fimmu.2015.00368
20. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* 2011;331(6013):44-9. DOI:10.1126/science.1198687
21. Zhang C, Hu Y, Shi C. Targeting Natural Killer Cells for Tumor Immunotherapy. *Front Immunol.* 2020;11:60. DOI:10.3389/fimmu.2020.00060
22. Sun C, Sun HY, Xiao WH, et al. Natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma and NK cell-based immunotherapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36:1191-9. DOI:10.1038/aps.2015.41
23. Habif G, Crinier A, Andre P, et al. Targeting natural killer cells in solid tumors. *Cell Mol Immunol.* 2019;16:415-22. DOI:10.1038/s41423-019-0224-2
24. Bi J, Tian Z. NK Cell exhaustion. *Front Immunol.* 2017;8:760. DOI:10.3389/fimmu.2017.00760
25. Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects. *Cancer Lett.* 2020;472:175-80. DOI:10.1016/j.canlet.2019.11.033
26. Wang L, Dou M, Ma Q, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-modified NK cells against cancer: Opportunities and challenges. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105695. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105695
27. Rotolo R, Leuci V, Donini C, et al. CAR-Based Strategies beyond T Lymphocytes: Integrative Opportunities for Cancer Adoptive Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2839. DOI:10.3390/ijms20112839
28. Boissel L, Betancur M, Wels WS, et al. Transfection with mRNA for CD19 specific huchimeric antigen receptor restores NK cell mediated killing of CLL cells. *Leuk Res.* 2009;33:1255-9. DOI:10.1016/j.leukres.2008.11.024
29. Romee R, Schneider SE, Leong JW, et al. Cytokine activation induces human memory-like NK cells. *Blood.* 2012;120:4751-60. DOI:10.1182/blood-2012-04-419283
30. Acharya UH, Dhawale T, Yun S, et al. Management of cytokine release syndrome and neurotoxicity in chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. *Expert Rev Hematol.* 2019;12:195-205. DOI:10.1080/17474086.2019.1585238
31. Bryceson YT, March ME, Ljunggren HG, Long EO. Activation, coactivation, and costimulation of resting human natural killer cells. *Immunol Rev.* 2006;214:73-91. DOI:10.1111/j.1600-065X.2006.00457.x
32. Olson JA, Leveson-Gower DB, Gill S, et al. NK cells mediate reduction of GVHD by inhibiting activated, alloreactive T cells while retaining GVT effects. *Blood.* 2010;115:4293-301. DOI:10.1182/blood-2009-05-222190
33. Oberschmidt O, Kloess S, Koehl U. Redirected Primary Human Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cells as an "off-the-Shelf Immunotherapy" for Improvement in Cancer Treatment. *Front Immunol.* 2017;8:654. DOI:10.3389/fimmu.2017.00654
34. MacKay M, Afshinnekoo E, Rub J, et al. The therapeutic landscape for cells engineered with chimeric antigen receptors. *Nat Biotechnol.* 2020;38(2):233-44. DOI:10.1038/s41587-019-0329-2
35. Tang X, Yang L, Li Z, et al. First-in-man clinical trial of CAR NK-92 cells: safety test of CD33-CAR NK-92 cells in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Am J Cancer Res.* 2018;8(6):1083-9.
36. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med.* 2020;382(6):545-53. DOI:10.1056/NEJMoa1910607
37. Liu E, Tong Y, Dotti G, et al. Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia.* 2018;32(2):520-31. DOI:10.1038/leu.2017.226
38. Li Y, Hermanson DL, Moriarity BS, Kaufman DS. Human iPSC-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors Enhance Anti-tumor Activity. *Cell Stem Cell.* 2018;23(2):181-92.e5. DOI:10.1016/j.stem.2018.06.002
39. Pfefferle A, Huntington ND. You Have Got a Fast CAR: Chimeric Antigen Receptor NK Cells in Cancer Therapy. *Cancers.* 2020;12:706. DOI:10.3390/cancers12030706
40. Quintarelli C, Sivori S, Caruso S, et al. Efficacy of third-party chimeric antigen receptor modified peripheral blood natural killer cells for adoptive cell therapy of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):1102-15. DOI:10.1038/s41375-019-0613-7
41. van Ostaijen-ten Dam MM, Prins HJ, Boerman GH, et al. Preparation of Cytokine-activated NK Cells for Use in Adoptive Cell Therapy in Cancer Patients: Protocol Optimization and Therapeutic Potential. *J Immunother.* 2016;39(2):90-100. DOI:10.1097/CJI.0000000000000110
42. Domogala A, Madrigal JA, Saudemont A. Cryopreservation has no effect on function of natural killer cells differentiated in vitro from umbilical cord blood CD34(+) cells. *Cytotherapy.* 2016;18(6):754-9. DOI:10.1016/j.jcyt.2016.02.008
43. Shah NN, Baird K, Delbrook CP, et al. Acute GVHD in patients receiving IL-15/4-1BBL activated NK cells following T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2015;125(5):784-92. DOI:10.1182/blood-2014-07-592881

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022



# Хирургическое лечение местнораспространенной ангиосаркомы переднего средостения. Клинический случай

Д.В. Новиков✉, А.К. Чекини, Т.М. Автурханов, Р.А. Мкртумян  
ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”», Москва, Россия

## Аннотация

Опухоли средостения – собирательный термин, который включает в себя новообразования разной степени злокачественности, различного морфогенеза, исходящих из разнородных тканей и объединенных в одну нозологическую форму по анатомической локализации. Ангиосаркома – редкая злокачественная опухоль, исходящая из стенки сосуда. В общей структуре сарком ее частота оценивается в 1%. Опухоль характеризуется агрессивным течением, локальным рецидивированием, гематогенным метастазированием, плохой чувствительностью к химио- и лучевой терапии. Основным методом лечения ангиосарком остается хирургический. В статье приведен клинический случай. У пациентки 55 лет диагностированы первично-множественные злокачественные новообразования: 1. Рак тела матки pT1aN0M0 IA стадии; хирургическое лечение от 15.12.2020 – пангистерэктомия; 2. Ангиосаркома переднего средостения с поражением рукоятки, тела грудины и I ребра слева, инвазией в левую плечеголовную вену с формированием опухолевого тромба в ней, врастанием в верхнюю долю левого легкого, T3N0M0, G1, по поводу чего выполнена резекция рукоятки и тела грудины с резекцией передних отрезков I, II, III ребер с обеих сторон, резекция левой плечеголовной вены, удаление опухоли переднего средостения, атипичная резекция верхней доли левого легкого en bloc, реконструкция грудины и ребер индивидуальным титановым 3D-протезом 08.12.2021 г. Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

**Ключевые слова:** ангиосаркома, опухоли средостения, первично-множественные злокачественные новообразования, 3D-протезирование  
**Для цитирования:** Новиков Д.В., Чекини А.К., Автурханов Т.М., Мкртумян Р.А. Хирургическое лечение местнораспространенной ангиосаркомы переднего средостения. Клинический случай. Современная Онкология. 2022;24(3):336–339. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201777  
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## CASE REPORT

# The surgical treatment of locally advanced angiosarcoma of the anterior mediastinum. A clinical case

Dmitriy V. Novikov✉, Antonio K. Chekini, Timur M. Avturkhanov, Radik A. Mkrtyumyan  
Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

Tumors of the mediastinum is a collective term that includes neoplasms of various degrees of malignancy, different morphogenesis, originating from heterogeneous tissues and combined into one nosological form according to anatomical localization. Angiosarcoma is a rare malignant tumor originating from a vessel wall. In the general structure of sarcomas, its frequency is estimated at 1%. The tumor is characterized by an aggressive course, local recurrence, hematogenous metastasis, poor sensitivity to chemotherapy and radiotherapy. Surgery remains the main treatment for angiosarcomas. The article presents a clinical case. A 55-year-old patient has multiple primary malignant neoplasms: cancer of the body of the uterus pT1aN0M0 IA stage. Surgical treatment from 12.15.2020 – panhysterectomy; angiosarcoma of the anterior mediastinum with lesions of the manubrium, body of the sternum and the 1st rib on the left, invasion into the left brachiocephalic vein with the formation of a tumor thrombus in it, growing into the upper lobe of the left lung, T3N0M0, G1. Surgical treatment from 08.12.2021 – resection of the manubrium and body of the sternum with resection of the anterior segments I, II, III ribs on both sides, resection of the left brachiocephalic vein, removal of an anterior mediastinal tumor, atypical resection of the upper lobe of the left lung en bloc, reconstruction of the sternum and ribs with an individual titanium 3D prosthesis. The patient was discharged from the hospital in a satisfactory condition.

**Keywords:** angiosarcoma, mediastinal tumors, primary multiple malignant neoplasms, 3D prosthetics  
**For citation:** Novikov DV, Chekini AK, Avturkhanov TM, Mkrtyumyan RA. The surgical treatment of locally advanced angiosarcoma of the anterior mediastinum. A clinical case. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):336–339. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201777

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Новиков Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, онколог-хирург отд-ния торакальной онкологии ЧУЗ «ЦКБ “РЖД-Медицина”». E-mail: dima-dima.000@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6544-5674

Чекини Антонио Константинович – канд. мед. наук, зав. отд-нием торакальной онкологии ЧУЗ «ЦКБ “РЖД-Медицина”». E-mail: docpro13@gmail.com

Автурханов Тимур Мовладевич – врач-стажер отд-ния торакальной онкологии ЧУЗ «ЦКБ “РЖД-Медицина”». E-mail: timuravt@mail.ru

Мкртумян Радик Ашотович – врач – торакальный хирург отд-ния торакальной онкологии ЧУЗ «ЦКБ “РЖД-Медицина”». E-mail: r.mkrtyumyan@mail.ru

✉Dmitriy V. Novikov – Cand. Sci. (Med.), Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital. E-mail: dima-dima.000@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6544-5674

Antonio K. Chekini – Cand. Sci. (Med.), Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital. E-mail: docpro13@gmail.com

Timur M. Avturkhanov – Intern, Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital. E-mail: timuravt@mail.ru

Radik A. Mkrtyumyan – Thoracic Surgeon, Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital. E-mail: r.mkrtyumyan@mail.ru

### Клиническое наблюдение

В торакальное онкологическое отделение ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» поступила пациентка 55 лет. Больная жалуется на предьявления. Из анамнеза: в декабре 2020 г. выполнена пангистерэктомия по поводу рака тела матки. После этого пациентка регулярно проходила комплексное обследование, при котором по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в августе 2021 г. выявлена опухоль переднего средостения. С целью верификации образования больной выполнили диагностическую торакоскопию, биопсию опухоли. Морфологическое заключение: картина низкодифференцированной аденокарциномы, отличной от опухоли тела матки.

Учитывая анамнез, данные морфологического заключения, диагноз при поступлении в нашу клинику, нами сформулирован клинический диагноз: первично-множественные злокачественные новообразования: 1. Рак тела матки pT1aN0M0, IA стадии, хирургическое лечение от 15.12.2020 – пангистерэктомия; 2. Низкодифференцированная аденокарцинома переднего средостения.

При пересмотре биопсийного материала опухоли переднего средостения выполнено иммуногистохимическое исследование в нашей клинике и в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», установлен диагноз «Ангиосаркома переднего средостения G1».

При позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии в верхнем средостении определялось многоузловое кистозно-солидное объемное образование с бугристыми контурами, прорастающее в рукоятку и тело грудины, I ребро слева, аксиальными размерами (общие размеры вместе с мягкотканым компонентом рукоятки грудины) 90×42×70 мм, с инвазией в левую плечеголовную вену и формированием опухолевого тромба до уровня верхней полой вены. Опухоль оттесняет прилежащую легочную ткань и интимно прилежит к сосудистым структурам средостения. Накопление <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой в опухолевом конгломерате SUV<sub>max</sub> – 27,9 (рис. 1).

Пациентке выполнили комплексное обследование, при котором других проявлений заболевания не обнаружено, функциональные резервы больной удовлетворительные. Принято решение о хирургическом лечении. Для пациентки заказан индивидуальный имплантат, изготовленный по антропометрическим данным из титанового сплава (3D-протез). Компьютерное моделирование предстоящей операции и индивидуальный 3D-протез показаны на рис. 2, 3.

На операции: выполнен Т-образный разрез, грудина пересечена на уровне средней трети тела, доступ дополнен торакотомией слева по III межреберью (рис. 4).

Опухолевый конгломерат прорастает в рукоятку грудины и полностью обхватывает ее, вовлекает в процесс грудинный конец I ребра слева. Грудинно-ключичные сочленения пересечены с обеих сторон при помощи электрокоагуляции. Пересечены также передние отрезки I, II и III ребер с обеих сторон. В левой плечеголовной вене пальпаторно определяется опухолевый тромб. Левая плечеголовная вена выделена и пересечена у устья в месте впадения в верхнюю полую вену; а дистально – в месте слияния левой подключичной и внутренней яремной вен. Опухолевый конгломерат врастает в верхнюю долю левого легкого. В связи с этим выполнена атипичная резекция верхней доли левого легкого (рис. 5–7).

Реконструкция выполнена титановым 3D-протезом, последний фиксирован шурупами и атравматичной нитью к I, II, III ребрам с обеих сторон и к обоим ключицам (рис. 8).

Пациентке выполнена операция: резекция рукоятки и тела грудины с резекцией передних отрезков I, II, III ребер с обеих сторон, резекция левой плечеголовной вены, удаление опухоли переднего средостения, атипичная резекция верхней доли левого легкого en bloc, реконструкция грудины и ребер индивидуальным 3D протезом.

При плановом морфологическом исследовании диагноз подтвержден: опухоль соответствует ангиосаркоме солидного строения G1, с прорастанием в I ребро слева, межреберные мышцы, рукоятку грудины, ткань легкого. Определяет-

Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография органов грудной клетки.  
Fig. 1. Positron emission tomography of the chest.

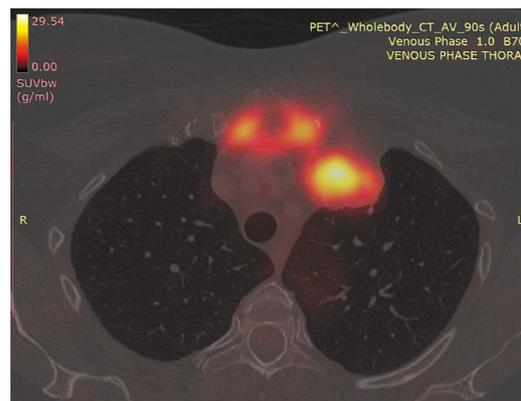


Рис. 2. Индивидуальный 3D-протез.  
Fig. 2. Individual 3D prosthesis.

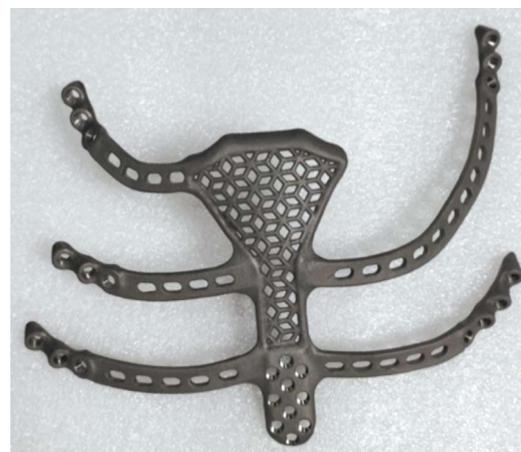


Рис. 3. Компьютерное моделирование реконструкции грудины и ребер.  
Fig. 3. Computer simulation of the reconstruction of the sternum and ribs.

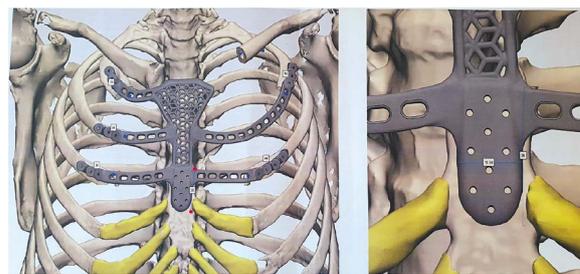
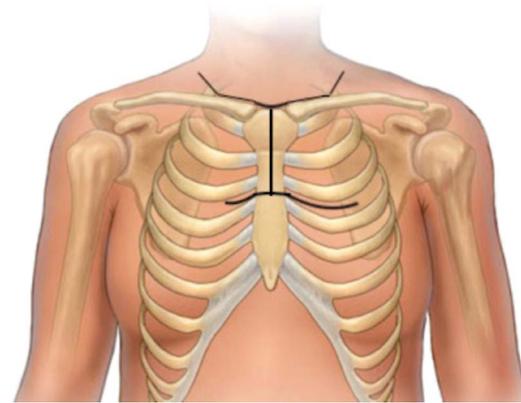


Рис. 4. Операционный доступ.  
Fig. 4. Surgical access.





менее 10% всех опухолей средостения. Частота ангиосарком составляет менее 1% всех сарком мягких тканей [1–3].

Ангиосаркома – редкая злокачественная сосудистая опухоль, исходящая из стенки сосуда. Все ангиосаркомы возникают из эндотелиальных клеток [2, 4]. Опухоль характеризуется агрессивным течением, частым рецидивированием, гематогенным метастазированием (чаще всего в легкие или печень), плохой чувствительностью к химио- и лучевой терапии и неблагоприятным прогнозом [5, 6]. Ангиосаркомы подразделяются на 2 группы: веретенноклеточная гемангиоэндотелиома и эпителиоидная гемангиоэндотелиома [2].

Точная этиология этого заболевания неизвестна. Возникновение ангиосарком связывают с нарушением обмена йода, лучевой терапией, применением глюкокортикоидов, воздействием канцерогенов окружающей среды, мышьяком, радиацией, хронической лимфедемой [2].

Эти опухоли возникают у людей всех возрастов, однако чаще у пациентов среднего возраста [2, 4], обнаруживались у больных от 5 до 97 лет [7].

Ангиосаркомы средостения не имеют характерной клинической картины и длительное время протекают бессимптомно. По мере увеличения новообразования появляется ряд компрессионных синдромов [8]. Клиническая симптоматика и компьютерная томография зачастую не позволяют выявить специфичные признаки для доброкачественных или злокачественных новообразований средостения [3, 9].

Ангиосаркома средостения имеет плохой прогноз в связи с высокозлокачественным потенциалом опухоли. Пятилетняя выживаемость составляет 24% [2, 5]. Более 1/2 пациентов умирают в течение 1 года после постановки диагноза [3, 6]. Для некоторых нерезектабельных случаев медиана выживаемости составляет всего 7,3 мес [5, 4]. Пожилой возраст и большие размеры опухоли являются неблагоприятными прогностическими факторами. Размер опухоли менее 5 см в диаметре и опухоли с лимфоидным инфильтратом характеризуют благоприятный прогноз заболевания [7].

Согласно клиническим рекомендациям оперативное вмешательство является стандартом лечения местно-распространенных сарком низкой степени злокачественности (G1)

и опухолей G2/G3 размером до 5,0 см [10]. Зачастую приходится выполнять мультрезекцию структур средостения с протезированием крупных сосудов или формированием сосудистых анастомозов при поражении сосуда на небольшом протяжении [8].

Таким образом, несмотря на интенсивное развитие лекарственного лечения и появление новых технологий в онкологии, основным методом лечения ангиосарком остается хирургический.

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

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

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барболина Т.Д., Бычков М.Б., Аллахвердиев А.К., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей вилочковой железы (тимомы и рака тимуса). *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3s2-1):603-14 [Barbolina TD, Bychkov MB, Allahverdiev AK, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu opukholei vilochkovoi zhelezy (timomy i raka timusa). *Zlokachestvennye opukholi*. 2020;10(3s2-1):603-14 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-35
2. Chaudhry IUH. Radical surgical resection of giant Angiosarcoma of the posterior Mediastinum: A rare neoplasm with rare presentation as epigastric pain. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;72:103087. DOI:10.1016/j.amsu.2021.103087
3. Zhi Q, Ma Z, Lin G, et al. Long-Term Observation and Treatment of Epithelioid Haemangioendothelioma of the Mediastinum: A Case Report. *Front Surg*. 2021;8:678572. DOI:10.3389/fsurg.2021.678572
4. Tan YB, Yu XF, Fan JQ, Li JF. Angiosarcoma originating in the anterior mediastinum: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(50):e13459. DOI:10.1097/MD.00000000000013459
5. Vats K, Al-Nourhji O, Wang H, Wang C. Primary epithelioid angiosarcoma of the mediastinum, cytomorphic features of a rare entity—A case report and literature review. *Diagn Cytopathol*. 2022;50(7):E181-7. DOI:10.1002/dc.24946
6. Paral K, Krausz T. Vascular tumors of the mediastinum. *Mediastinum*. 2020;4:25. DOI:10.21037/med-20-40
7. Datta D, Gerardi DA, Lahiri B. Mediastinal angiosarcoma presenting as diffuse alveolar hemorrhage. *Respir Med Case Rep*. 2018;23:115-7. DOI:10.1016/j.rmcr.2018.01.005
8. Пикин О.В., Глушко В.А., Багров В.А., и др. Гемангиоэндотелиома правой плечеголовной вены. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;4:96-100 [Pikin OV, Glushko VA, Bagrov VA. Hemangioendothelioma of the right innominate vein. *Khirurgiia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;4:96-100 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia202204196
9. Xiang Y, Yan L, Lin X. Posterior Mediastinal Epithelioid Angiosarcoma Arising in Schwannoma: A Case Report and Review of the Literature. *Front Surg*. 2021;8:666389. DOI:10.3389/fsurg.2021.666389
10. Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):277-86 [Fedenko AA, Bokhan Alu, Gorbunova VA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu sarkom miagkikh tkanei. *Zlokachestvennye opukholi*. 2021;11(3s2-1):277-86 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-18

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022

# Механизм работы разных поколений ингибиторов EGFR при злокачественных опухолях легких. Обзор литературы и обобщение данных

А.Ф. Насретдинов<sup>✉1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1,2</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, И.А. Меньшикова<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

## Аннотация

Знание молекулярно-генетических особенностей прогрессии немелкоклеточной опухоли легкого в настоящее время позволяет обеспечить пациента лучшими вариантами лечения. Одним из самых известных и изученных генетических отклонений является мутация в гене *EGFR*, делающая опухоль чувствительной к терапии ингибиторами тирозинкиназ. В условиях существования сразу нескольких терапевтических опций требуются знания не только результатов клинических исследований, но и фундаментальных особенностей механизмов действия того или иного препарата. В статье представлен обзор литературы, анализирующий особенности функционирования EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), механизмы действия ингибиторов EGFR различных поколений (эрлотиниб, gefitinib, афатиниб, осимертиниб), обобщение и анализ основных различий между ними.

**Ключевые слова:** рак легкого, ингибиторы тирозинкиназ, EGFR, эрлотиниб, gefitinib, афатиниб, осимертиниб

**Для цитирования:** Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшикова И.А. Механизм работы разных поколений ингибиторов EGFR при злокачественных опухолях легких. Обзор литературы и обобщение данных. Современная Онкология. 2022;24(3):340–344. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201813

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

# The mechanism of action of different generations of EGFR-inhibitors in malignant lung tumors. Literature review and data synthesis

Ainur F. Nasretdinov<sup>✉1</sup>, Konstantin V. Menshikov<sup>1,2</sup>, Alexander V. Sultanbaev<sup>1</sup>, Shamil I. Musin<sup>1,2</sup>, Nadezda I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Irina A. Men'shikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

## Abstract

Knowledge of the molecular characteristics of the progression of non-small cell lung tumors currently provides the patient with the best treatment options. One of the most well-known and studied genetic abnormalities is a mutation in the *EGFR* gene, which makes the tumor sensitive to therapy with tyrosine kinase inhibitors. In the conditions of the existence of several therapeutic options at once, it is required to know not only the results of clinical trials, but also the fundamental features of the mechanisms of action of a particular drug. The article contains a literature review, presenting the features of the functioning of EGFR (epidermal growth factor receptor), the mechanisms of action of EGFR inhibitors of different generations (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib), generalization and analysis of the main differences between them.

**Keywords:** lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, EGFR, erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib

**For citation:** Nasretdinov AF, Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin SI, Sultanbaeva NI, Men'shikova IA. The mechanism of action of different generations of EGFR-inhibitors in malignant lung tumors. Literature review and data synthesis. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):340–344. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201813

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Насретдинов Айну́р Фа́нутович – врач-онколог амбулаторного отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД.  
E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО 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

Мусин Шамиль Исмагилович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием №6 ГАУЗ РКОД, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: musin\_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

<sup>✉</sup>Ainur F. Nasretdinov – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary.  
E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Shamil I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: musin\_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

## Обоснование

Мутации в гене *EGFR* – давно известный механизм опухолевой прогрессии при раке легкого. В Российской Федерации встречаемость этой мутации составляет примерно 18,9% у пациентов с аденокарциномой легкого [1]. В настоящее время в арсенале онкологов имеется уже 3 поколения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), используемых для лечения *EGFR*-мутированного злокачественного немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). В исследованиях гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб демонстрировали частоту объективных ответов примерно 60%, а выживаемость без прогрессирования достигала 9–13 мес, появление осимертиниб позволило не только преодолеть резистентность к ингибиторам раннего поколения, но и значительно увеличить показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в популяции пациентов с *EGFR*-мутированной опухолью легкого [2–4]. Как показывает практика, каждое последующее поколение лекарственных средств в чем-то превосходит предыдущее. Единственное, в чем они остаются похожи – это в блокаде рецепторов *EGFR*, на чем и основывается главный механизм противоопухолевого ответа. В статье мы разберем подробнее, что такое рецептор *EGFR*, какова его роль в канцерогенезе, и на чем основан механизм действия каждого ингибитора *EGFR*.

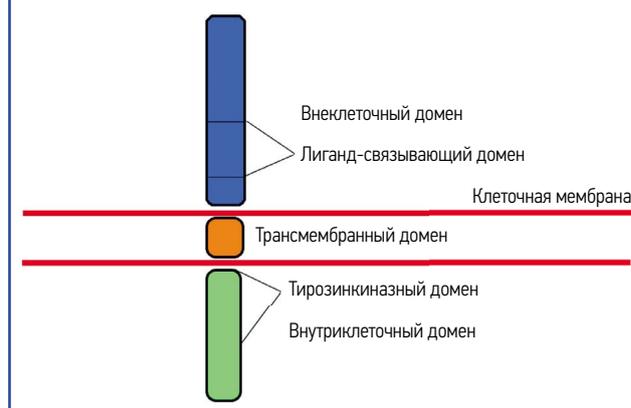
## Рецептор эпидермального фактора роста

Рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor), или *EGFR*-рецептор, относится к семейству рецепторов тирозинкиназ ErbB, состоящему из 4 представителей: ErbB1 (*EGFR*, *HER1*), ErbB2 (*neu*, *HER2*), ErbB3 (*HER3*), ErbB4 (*HER4*) [5]. *EGFR* способен индуцировать клеточную дифференцировку и пролиферацию через активацию при взаимодействии со специфическими лигандами. В структуре рецептора *EGFR* выделяют 3 зоны: внеклеточную; лиганд-связывающую – внутриклеточную, содержащую тирозинкиназу; трансмембранную – с единственной гидрофобной якорной последовательностью, с помощью которой рецептор пересекает клеточную мембрану (рис. 1). При взаимодействии лиганд-рецептор на поверхности клетки формируются гомо- и гетеродимерные комплексы, активирующие тирозинкиназу во внутриклеточном домене, что приводит к повышению каталитической активности и запуску сигнальных путей, отвечающих за клеточный рост, синтез ДНК и экспрессию протоонкогенов. Комплекс рецептор-лиганд впоследствии подвергается эндоцитозу и лизосомальному распаду либо утилизируется в плазматической мембране – эти процессы приводят к остановке активации *EGFR*-рецептора и служат регуляторами активности клетки [6, 7].

Активация тирозинкиназы ведет к фосфорилированию тирозиновых остатков и связыванию со специфическими белками, инициирующими запуск внутриклеточных сигнальных путей:

- Ras/Raf/митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК), активированная МАРК в ядре, влияет на специфические транскрипционные факторы, задействованные в клеточной пролиферации;
- фосфатидилинозитол-3-киназа/Akt – этот сигнальный путь вовлечен в процессы клеточного роста, подавления апоптоза, инвазии и миграции;
- фосфолипаза C $\gamma$  участвует в активации МАРК;
- STAT (signal transducers and activators of transcription pathway) – регулирующие транскрипцию сигнальные

Рис. 1. Схематическое строение рецептора *EGFR*.  
Fig. 1. Schematic structure of the *EGFR* receptor.



белки – опосредованно влияют на канцерогенез благодаря тесной связи с передачей сигналов фактора роста, апоптоза и ангиогенеза; кроме того, дефективный STAT может приводить к подавлению противоопухолевого иммунитета [8];

- Src-киназа – играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, миграции, адгезии, ангиогенеза и иммунного ответа [9].

Известно 7 лигандов, способных активировать *EGFR*:

- EGF (эпидермальный фактор роста);
- TGF- $\alpha$  (трансформирующий фактор роста  $\alpha$ );
- HB-EGF (гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста);
- BTC ( $\beta$ -целлюлин);
- AR (амфигреулин);
- EPI (эпирегулин);
- эпиген.

Некоторые из них в повышенных концентрациях обнаруживаются в злокачественных опухолях, где они участвуют в ауто- и паракринной передаче сигнала, однако онкогенный потенциал этих лигандов остается разным [10].

Интересующие нас мутации гена *EGFR* вызывают автофосфорилирование его рецептора и активацию сигнальных путей без необходимости связываться с лигандом [11]. Гиперэкспрессия рецептора в опухолевых клетках также значительно увеличивает активность киназы в отсутствие лиганда, более того, EGF-опосредованная клеточная активность, такая как подавление рецепторов, активация транскрипции генов и пролиферация клеток, теряется в результате мутации одной аминокислоты, приводящей к дефициту киназы *EGFR* [7].

Наиболее известные, так называемые классические мутации, включают делецию в экзоне 19 (ex19del) и нуклеотидную замену Т (тимин) на G (гуанин) в положении 2573 экзона 21, приводящую к аминокислотной замене лейцина на аргинин (*L858R*). Их встречаемость составляет примерно 50 и 40% случаев соответственно [12–14]. Названные мутации вызывают дестабилизацию неактивной конформации рецептора, приводя к повышению его активности и димеризации по сравнению с диким типом [12]. Эти мутации считаются предиктивными маркерами эффективности терапии с применением ингибиторов тирозинкиназ и показывают лучшие результаты лечения, нежели более редкие виды мутаций, наблюдаемые в 18–25-м экзонах (к примеру, *S768I*, *L861Q* или *G719X*) [12, 15, 16].

## Информация об авторах / Information about the authors

Султанбаева Надежда Ивановна – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РК ОД.  
E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

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

Nadezda I. Sultanbaeva – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary.  
E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Irina A. Men'shikova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

### ИТК: EGFR – 1-е поколение

Известные с 80-х годов XX в. механизмы опухолевого прогрессирования, связанные с гиперактивацией EGFR, побудили исследователей к поиску молекул-ингибиторов. Известные нам в настоящее время представители семейства ингибиторов тирозинкиназ делятся на 2 большие группы: обратимые и необратимые ИТК [7]. Обратимые ИТК, или 1-е поколение EGFR-ингибиторов, селективно связываются с внутриклеточным доменом рецептора эпидермального фактора роста путем присоединения к АТФ-связывающему сайту домена [17]. Сайт связывания АТФ (ATP binding site) получил свое название благодаря лиганду АТФ (аденозин-5'-трифосфат)/или нуклеозидтрифосфату АТФ, представляющему собой малую молекулу, используемую в клетке как коэнзим и играющую важную роль в процессах передачи сигналов, транскрипции и репликации ДНК и различных метаболических процессах путем гидролиза и снабжения белков химической энергией, позволяющей последним выполнять свои биологические функции [18]. Присоединение ИТК к данному сайту связывания блокирует взаимодействие с АТФ, нарушая автофосфорилирование EGFR и передачу сигнала внутри клетки (рис. 2). Этому процессу способствует снижение аффинности киназы рецептора EGFR для АТФ при классических мутациях, позволяющее ингибиторам 1-го поколения более прочно взаимодействовать с тирозинкиназным доменом [19, 20].

Прекращение передачи сигнала ведет к апоптозу опухолевой клетки и проявлению клинического противоопухолевого ответа, подтвержденного данными многих клинических исследований [21–26].

### ИТК: EGFR – 2-е поколение

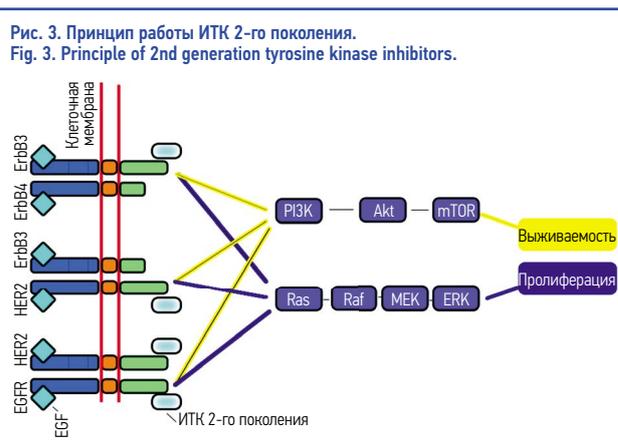
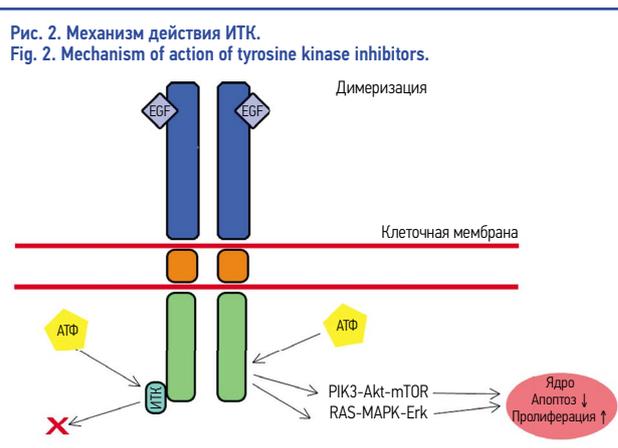
Так называемое 2-е поколение ингибиторов тирозинкиназ получило механизм необратимого ковалентного связывания АТФ-связывающего сайта не только EGFR, но и других представителей семейства ErbB, в том числе HER2, играющего ключевую роль в активации всего семейства ErbB (рис. 3) [27]. С биологической точки зрения это выгодно отличает представителей 2-го поколения от их предшественников, учитывая данные о гиперэкспрессии HER2 и HER3 при НМРЛ, а также о выявлении генетических аберраций в HER2, 3, 4 и в нескольких сигнальных молекулах в пределах внутриклеточных сигнальных путей ErbB, таких как KRAS, HRAS, BRAF и RAS1 [28].

Клинические исследования III фазы (LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6) указали на преимущества афатиниба по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с мутацией *del19* [29–31]. При прямом сравнении с ингибиторами 1-го поколения в группе афатиниба отмечалась большая частота развития объективных ответов – 72,5% против 56,0% (отношение шансов – ОШ 2,121, 95% доверительный интервал – ДИ 1,32–3,40;  $p=0,0018$ ), однако различий в выживаемости авторами не выявлено [32].

Исследования эффективности ингибиторов EGFR 2-го поколения применительно к редким мутациям в гене *EGFR* указали на противоопухолевую активность, сравнимую с эффектом гефитиниба и эрлотиниба при классических мутациях, в то время как эффективность последних молекул при редких мутациях обычно ниже [33, 34]. Одним из основных механизмов, объясняющих данный феномен, является различная аффинность между киназой и разными ИТК, таким образом, предполагается, что такое сродство выше у ингибиторов 2-го поколения за счет образования более прочных ковалентных связей [35]. Эта теория подтвердилась и в экспериментальных исследованиях путем оценки ингибирующей концентрации вещества, которая оказалась значительно ниже для ингибиторов 2-го поколения [34] и на практическом опыте применения препаратов [33, 36].

### ИТК: EGFR – 3-е поколение

Несмотря на полученные модификации, ингибиторы 2-го поколения не смогли преодолеть резистентность опу-



холи, связанную с появлением *T790M*-мутации. Чтобы лучше понять механизм работы ингибиторов 3-го поколения, стоит разобрать, что представляет собой мутация *T790M*. *T790M*-мутация экзона 20 характеризуется заменой треонина на метионин в положении 790 каталитической щели тирозинкиназного домена EGFR, произошедшей в результате изменения пары оснований С на Т соответствующего гена. Это приводит к следующим последствиям:

1) к увеличению объема боковой цепи аминокислоты и, соответственно, появлению стерического «препятствия», не позволяющего занять молекуле-ингибитору соответствующую позицию в АТФ-связывающем сайте домена;

2) метиониновая группа не позволяет ингибитору на примере эрлотиниба формировать прочные водородные связи, снижая его аффинность [37].

Теория о том, что одним из основных механизмов мутации *T790M* является усиление аффинности к АТФ (а точнее, возвращение к уровню аффинности *EGFR* дикого типа) в сравнении с обратимыми ингибиторами 1-го поколения, наводила на мысли, что необратимые ингибиторы, образующие ковалентные связи, могут конкурентно выигрывать у АТФ, а следовательно, преодолевать данную резистентность [19]. Однако доступная информация из исследований в Тайвани, Японии и преимущественно азиатской популяции свидетельствует о том, что появление *T790M*-мутации в большинстве случаев все же ведет к потере эффективности ингибиторов как 1-го (49–69%), так и 2-го (43–68%) поколения [38].

Таким образом, поиск молекулы, способной преодолеть *T790M*-опосредованную резистентность, привел к открытию следующего поколения ИТК, в частности известного на сегодняшний день в качестве осимертиниба. Осимертиниб также служит необратимым ингибитором тирозинкиназы EGFR, образующим ковалентную связь в области С797 (цистеин-797) АТФ-связывающего сайта тирозинкиназного домена. Это значительно увеличивает аффинность

Таблица 1. Обобщенная информация по активности разных поколений ИТК  
Table 1. Summary of the activity of different generations of tyrosine kinase inhibitors

Показатель	1-е поколение		2-е поколение	3-е поколение
Связь с EGFR	Водородная обратимая		Ковалентная необратимая	Ковалентная необратимая
Селективность	Селективный: ErbB1 (EGFR)		Неселективный: ErbB1 (EGFR), ErbB2 (neu, HER2), ErbB4 (HER4)	Селективный: ErbB1 (EGFR)
Чувствительность к T790M	Нет		Нет	Да
Аффинность к дикому типу EGFR	Низкая		Высокая	Низкая
Чувствительность к редким мутациям:	Эрлотиниб	Гефитиниб	Афатиниб	Осимертиниб
<i>Del18</i>	+/-	+/-	+	+/-?
<i>E709X</i>	+/-	+/-	++	+/-?
<i>G719X</i>	+	+	++	+?
<i>Ins19</i>	+	+	++	?
<i>Ins20</i>	-	-	-	+/-?
<i>S768I</i>	+/-	+/-	+	+/-?
<i>L861Q</i>	+/-	+/-	+	+/-?

к рецептору EGFR в мутантных клетках, тогда как при диком типе осимертиниб обладал меньшей связывающей силой (см. рис. 3). В экспериментальных исследованиях препарат продемонстрировал подобную ингибиторам ранних поколений активность в отношении классических мутаций (*ex19del*, *L858R*), а также ингибировал фосфорилирование EGFR в клеточных линиях, несущих T790M-мутацию [39]. В клинических исследованиях осимертиниб тоже показал значительную противоопухолевую активность: общая выживаемость – 38,6 мес в 1-й линии терапии (95% ДИ 34,5–41,8) [40], увеличение медианы продолжительности ответа до 17,2 мес (95% ДИ 13,8–22,0) [41], выраженная активность при метастазах в центральной нервной системе [42], а также преодоление резистентности к ИТК 1-2-го поколения, вызванной за счет появления T790M-мутации [43].

### Обсуждение

Эволюция лекарственной терапии EGFR-мутированной опухоли легких представила нам 3 поколения ИТК. Каждое поколение обладает своими особенностями, обобщенно представленными в табл. 1. Знание механизмов работы и возможностей каждого из поколений препаратов позволит лучше понимать место отдельных лекарственных средств в лечении злокачественных опухолей.

### Заключение

Необходимо помнить, что результаты экспериментальных исследований, проводимых для изучения механизмов работы препаратов, могут отличаться от результатов кли-

нических наблюдений, и здесь требуется небольшая интерпретация. Так, например, в эксперименте ингибиторы 2-го поколения афатиниб и дакомитиниб показали активность против T790M мутированной EGFR, но в дозах, не достижимых в клинической практике. То же касалось и редких мутаций EGFR, многие из которых были чувствительны к EGFR 1-го поколения *in vitro*, но не показали улучшения результатов лечения на практике в отличие от ингибиторов 2-го поколения. Именно поэтому клинические исследования, подтверждающие теоретические предпосылки к эффективности той или иной схемы терапии, как и фундаментальные знания биологических особенностей действия препарата, остаются крайне важным этапом разработки и внедрения в практику новых лекарственных средств.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Imyaninov EN, Demidova IA, Gordiev MG, et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Mol Diagn Ther.* 2016;20(4):401-6. DOI:10.1007/s40291-016-0213-4
2. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci.* 2016;107(9):1179-86. DOI:10.1111/cas.12996
3. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25. DOI:10.1056/NEJMoa1713137
4. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1288-96. DOI:10.1200/JCO.2016.70.3223
5. Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. *Methods Mol Biol.* 2017;1652:3-35. DOI:10.1007/978-1-4939-7219-7\_1
6. Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, Poulsen HS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol.* 1997;8(12):1197-206. DOI:10.1023/a:1008209720526
7. Zhang H, Berezov A, Wang Q, et al. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2051-8. DOI:10.1172/JCI32278
8. Bromberg J. Stat proteins and oncogenesis. *J Clin Invest.* 2002;109(9):1139-42. DOI:10.1172/JCI15617
9. Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12(18):5268-72. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-1554
10. Roepstorff K, Grandal MV, Henriksen L, et al. Differential effects of EGFR ligands on endocytic sorting of the receptor. *Traffic.* 2009;10(8):1115-27. DOI:10.1111/j.1600-0854.2009.00943.x

11. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):36-54. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01
12. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020;61:167-79. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.09.015
13. Byeon S, Kim Y, Lim SW, et al. Clinical Outcomes of EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Korea. *Cancer Res Treat.* 2019;51(2):623-31. DOI:10.4143/crt.2018.151
14. Li K, Yang M, Liang N, et al. Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution (Review). *Oncol Rep.* 2017;37(3):1347-58. DOI:10.3892/or.2017.5409
15. O'Kane GM, Bradbury PA, Feld R, et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017;109:137-44. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.04.016
16. 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:S1220-1. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2171
17. Landi L, Cappuzzo F. Experience with erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9(4):146-63. DOI:10.1177/1753465815588053
18. Hu J, Li Y, Zhang Y, Yu DJ. ATPbind: Accurate Protein-ATP Binding Site Prediction by Combining Sequence-Profiling and Structure-Based Comparisons. *J Chem Inf Model.* 2018;58(2):501-10. DOI:10.1021/acs.jcim.7b00397
19. Yun CH, Mengwasser KE, Toms A, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(6):2070-5. DOI:10.1073/pnas.0709662105
20. Yuan Y, Li X, Chen J, et al. Critical appraisal of the role of gefitinib in the management of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2014;7:841-52 DOI:10.2147/OTT.S34124
21. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57. DOI:10.1056/NEJMoa0810699
22. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70364-X
23. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8. DOI:10.1056/NEJMoa0909530
24. 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. DOI:10.1093/annonc/mdv276
25. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent icressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1122-8. DOI:10.1200/JCO.2011.36.8456
26. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70393-X
27. Wind S, Schnell D, Ebner T, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(3):235-50. DOI:10.1007/s40262-016-0440-1
28. Hirsh V. New developments in the treatment of advanced squamous cell lung cancer: focus on afatinib. *Onco Targets Ther.* 2017;10:2513-26. DOI:10.2147/OTT.S104177
29. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexid in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34. DOI:10.1200/JCO.2012.44.2806
30. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-22. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70604-1
31. 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. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71173-8
32. 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. DOI:10.1093/annonc/mdw611
33. Russo A, Franchina T, Ricciardi G, et al. Heterogeneous Responses to Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Patients with Uncommon EGFR Mutations: New Insights and Future Perspectives in this Complex Clinical Scenario. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1431. DOI:10.3390/ijms20061431
34. Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, et al. EGFR Exon 18 Mutations in Lung Cancer: Molecular Predictors of Augmented Sensitivity to Afatinib or Neratinib as Compared with First- or Third-Generation TKIs. *Clin Cancer Res.* 2015;21(23):5305-13. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1046
35. Davis MI, Hunt JP, Herrgard S, et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2011;29(11):1046-51. DOI:10.1038/nbt.1990
36. Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., и др. Ландшафт мутаций генов эпидермального фактора роста у больных раком легкого в Республице Башкортостан. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(33):18-23 [Nasretidinov AF, Sultanbayev AV, Menshikov KV, et al. Landscape of Epidermal Growth Factor Gene Mutations in Patients with Lung Cancer in the Republic of Bashkortostan. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2020;16(33):18-23 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-33-18-23
37. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352(8):786-92. DOI:10.1056/NEJMoa044238
38. Hochmair MJ, Buder A, Schwab S, et al. Liquid-Biopsy-Based Identification of EGFR T790M Mutation-Mediated Resistance to Afatinib Treatment in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive NSCLC, and Subsequent Response to Osimertinib. *Target Oncol.* 2019;14(1):75-83. DOI:10.1007/s11523-018-0612-z
39. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046-61. DOI:10.1158/2159-8290.CD-14-0337
40. 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. DOI:10.1056/NEJMoa1913662
41. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25. DOI:10.1056/NEJMoa1713137
42. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;JCO2018783118. DOI:10.1200/JCO.2018.78.3118
43. Реутова Е.В., Лактионов К.К., Ардзинба М.С., и др. Приобретенная резистентность к ингибиторам тирозинкиназы EGFR: пути преодоления. *Медицинский Совет.* 2017;(14):24-8 [Reutova EV, Laktionov KK, Ardzinba MS, et al. Priobretennaia rezistentnost' k ingibitoram tirozinkinazy EGFR: puti preodolenia. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(14):24-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022

# Генетические маркеры, ассоциированные с резистентностью к радиойодтерапии, у больных раком щитовидной железы

Н.П. Денисенко<sup>1,2</sup>, Г.Н. Шувев<sup>2</sup>, Р.Х. Мухамадиев<sup>2</sup>, О.М. Перфильева<sup>2</sup>, Р.Е. Казаков<sup>2</sup>, А.А. Качанова<sup>2</sup>, О.И. Милютин<sup>2</sup>, О.В. Коненкова<sup>2</sup>, С.А. Рыжкин<sup>2</sup>, Д.В. Иващенко<sup>1,2</sup>, И.В. Буре<sup>1,2</sup>, С.Л. Кириенко<sup>2</sup>, Е.М. Жмаева<sup>2</sup>, К.Б. Мирзаев<sup>1,2</sup>, А.С. Аметов<sup>2</sup>, И.В. Поддубная<sup>2</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НЦМУ «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

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

## Аннотация

**Обоснование.** Показанием для проведения радиойодтерапии является принадлежность пациента к группе промежуточного или высокого риска агрессивного течения рака щитовидной железы, которая определяется на основании клинико-диагностических данных и послеоперационного патоморфологического исследования опухолевой ткани щитовидной железы. Радиойодтерапия позволяет уничтожить остатки тиреоидной ткани и накапливающие радиоактивный йод вероятные резидуальные опухолевые очаги, позитивно влияет на метастазы дифференцированного рака щитовидной железы, снижая риск развития рецидива и улучшая отдаленные результаты терапии. Представляется значимым изучение роли полиморфизмов генов *NFKB1*, *ATM*, *ATG16L2* и *ATG10*, продукты которых задействованы в процессах восстановления ДНК в ответ на повреждение и при аутофагии, в формировании резистентности к радиойодтерапии больных раком щитовидной железы.

**Цель.** Изучить ассоциации между носительством полиморфизмов генов *NFKB1*, *ATM*, *ATG16L2* и *ATG10* и развитием резистентности к радиойодтерапии у больных раком щитовидной железы.

**Материалы и методы.** В исследование включен 181 пациент (37 мужчин, 144 женщины; медиана возраста 56 лет [41; 66,3]) с гистологически подтвержденным раком щитовидной железы и тиреоидэктомией в анамнезе, получивший радиойодтерапию. Определение носительства однонуклеотидных полиморфизмов (rs230493) *NFKB1*, (rs11212570) *ATM*, (rs10898880) *ATG16L2* и (rs10514231, rs1864183, rs4703533) *ATG10* проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью наборов TaqMan™.

**Результаты.** Резистентность к радиойодтерапии наблюдалась в 11 (6,1%) случаях из 181 наблюдения. Достоверных ассоциаций носительства отдельных изученных полиморфизмов с резистентностью к радиойодтерапии не получено,  $p > 0,05$ . Гаплотипический анализ показал, что носительство гаплотипа C-C *ATG10* rs10514231-rs1864183 ассоциировано с повышенным риском развития резистентности к радиойодтерапии,  $p = 0,04$ .

**Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках резистентных к радиойодтерапии пациентов с применением методов полногеномного секвенирования для уточнения роли генетических факторов в ответе на терапию<sup>131</sup>.

**Ключевые слова:** радиойодтерапия, гены, резистентность

**Для цитирования:** Денисенко Н.П., Шувев Г.Н., Мухамадиев Р.Х., Перфильева О.М., Казаков Р.Е., Качанова А.А., Милютин О.И., Коненкова О.В., Рыжкин С.А., Иващенко Д.В., Буре И.В., Кириенко С.Л., Жмаева Е.М., Мирзаев К.Б., Аметов А.С., Поддубная И.В., Сычев Д.А. Генетические маркеры, ассоциированные с резистентностью к радиойодтерапии, у больных раком щитовидной железы. Современная Онкология. 2022;24(3):345–350. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201867

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Денисенко Наталья Павловна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЛ нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной медицины», зав. отд. персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3278-5941; SPIN-код: 5883-6249

**Шувев Григорий Николаевич** – мл. науч. сотр. отд. персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: shuevgrigorii@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5031-0088; SPIN-код: 4172-1330

**Мухамадиев Рэис Харисович** – ординатор каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: rmuhamadiev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8052-4984

**Перфильева Оксана Михайловна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по лечебной работе Клиники им. проф. Ю.Н. Касаткина ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: operfileva@mail.ru; SPIN-код: 5453-5031

**Казаков Руслан Евгеньевич** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: rustic100@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0802-4229; SPIN-код: 8751-5090

**Качанова Анастасия Алексеевна** – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aakachanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3194-4410; SPIN-код: 1214-8156

**Милютин Ольга Игоревна** – ординатор каф. радиотерапии и радиологии им. акад. А.С. Павлова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: miliutina.olia2017@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6828-3831

**Natalia P. Denisenko** – Cand. Sci. (Med.), Centre for Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3278-5941; SPIN code: 5883-6249

**Grigorij N. Shuev** – Res. Assist., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: shuevgrigorii@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5031-0088; SPIN code: 4172-1330

**Reis H. Mukhamadiev** – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: rmuhamadiev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8052-4984

**Oksana M. Perfilieva** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: operfileva@mail.ru; SPIN code: 5453-5031

**Ruslan E. Kazakov** – Cand. Sci. (Biol.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: rustic100@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0802-4229; SPIN code: 8751-5090

**Anastasia A. Kachanova** – Res. Assist., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aakachanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3194-4410; SPIN code: 1214-8156

**Olga I. Milyutina** – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: miliutina.olia2017@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6828-3831

# Genetic markers associated with resistance to radioiodine therapy in thyroid cancer patients: Prospective cohort study

Natalia P. Denisenko<sup>1,2</sup>, Grigoriy N. Shuev<sup>2</sup>, Reis H. Mukhamadiev<sup>2</sup>, Oksana M. Perfilieva<sup>2</sup>, Ruslan E. Kazakov<sup>2</sup>, Anastasia A. Kachanova<sup>2</sup>, Olga I. Milyutina<sup>2</sup>, Olga V. Konenkova<sup>2</sup>, Sergey A. Ryzhkin<sup>2</sup>, Dmitriy V. Ivashchenko<sup>1,2</sup>, Irina V. Bure<sup>1,2</sup>, Sergey L. Kirienko<sup>2</sup>, Elena M. Zhmaeva<sup>2</sup>, Karin B. Mirzaev<sup>1,2</sup>, Alexander S. Ametov<sup>2</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>2</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** The indication for radiotherapy in oncological practice are metastases of differentiated thyroid cancer after thyroidectomy, the presence of distant metastases, or stage N1b, or negative dynamics of blood thyroglobulin levels after thyroidectomy for thyroid cancer. The mechanism of action of radiotherapy is based on provoking double-stranded DNA breaks. It is important to study the role of polymorphisms of *NFKB1*, *ATM*, *ATG16L2* and *ATG10* genes, products of which are involved in the processes of DNA damage response pathway and autophagy, in the formation of resistance to radioiodine therapy of thyroid cancer patients.

**Aim.** To examine the association between *NFKB1*, *ATM*, *ATG16L2* and *ATG10* polymorphisms and resistance to radioiodine therapy in thyroid cancer patients.

**Materials and methods.** The study included 181 patients (37 men, 144 women; mean age 53.5±15.7 years) with histologically confirmed thyroid cancer and a history of thyroidectomy who received radioiodine therapy. Carriage of single-nucleotide polymorphisms (rs230493) *NFKB1*, (rs11212570) *ATM*, (rs10898880) *ATG16L2* and (rs10514231, rs1864183, rs4703533) *ATG10* was determined by real-time PCR using TaqMan™ kits.

**Results.** Among 181 patients, resistance to radioiodine therapy was observed in 11 (6.1%) cases. No significant associations between the individual polymorphisms and resistance to radioiodine therapy were obtained,  $p > 0.05$ . Haplotype analysis showed that carriage of the C-C *ATG10* rs10514231-rs1864183 haplotype was associated with an increased risk of developing resistance to radioiodine therapy,  $p = 0.04$ .

**Conclusion.** Further studies on large samples of radioiodine therapy-resistant patients using whole-genome sequencing methods are required to specify the role of genetic factors in the response to <sup>131</sup>I therapy.

**Keywords:** <sup>131</sup>I radiotherapy, SNPs, resistance

**For citation:** Denisenko NP, Shuev GN, Mukhamadiev RH, Perfilieva OM, Kazakov RE, Kachanova AA, Milyutina OI, Konenkova OV, Ryzhkin SA, Ivashchenko DV, Bure IV, Kirienko SL, Zhmaeva EM, Mirzaev KB, Ametov AS, Poddubnaya IV, Sychev DA. Genetic markers associated with resistance to radioiodine therapy in thyroid cancer patients: Prospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):345–350. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201867

## Информация об авторах / Information about the authors

**Коненкова Ольга Витальевна** – ординатор каф. радиотерапии и радиологии им. акад. А.С. Павлова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: konenkova.olia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4789-2718

**Рыжкин Сергей Александрович** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. радиотерапии и радиологии им. акад. А.С. Павлова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: rsa777@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2595-353X; SPIN-код: 5955-5712

**Ивашченко Дмитрий Владимирович** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. геномных предикторов нежелательных лекарственных реакций Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dvi1991@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2295-7167; SPIN-код: 9435-7794

**Буре Ирина Владимировна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ст. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: bureira@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2043-5848; SPIN-код: 3212-7905

**Кириенко Сергей Леонидович** – зав. отд.-нием Клиники им. проф. Ю.Н. Касаткина ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ii\_po\_klinica\_rmapo@mail.ru

**Жмаева Елена Михайловна** – канд. мед. наук, доц. каф. радиотерапии и радиологии им. акад. А.С. Павлова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: zhem1504@mail.ru

**Мирзаев Карин Бадавинович** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной медицины», проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: karin05doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9307-4994; SPIN-код: 8308-7599

**Аметов Александр Сергеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: alexander.ametov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7936-7619; SPIN-код: 9511-1413

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: poddubnaya\_irina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN-код: 1146-9889

**Olga V. Konenkova** – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: konenkova.olia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4789-2718

**Sergey A. Ryzhkin** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: rsa777@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2595-353X; SPIN code: 5955-5712

**Dmitriy V. Ivashchenko** – D. Sci. (Med.), Centre for Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dvi1991@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2295-7167; SPIN code: 9435-7794

**Irina V. Bure** – Cand. Sci. (Biol.), Centre for Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: bureira@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2043-5848; SPIN code: 3212-7905

**Sergey L. Kirienko** – Department Pead, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ii\_po\_klinica\_rmapo@mail.ru

**Elena M. Zhmaeva** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: zhem1504@mail.ru

**Karin B. Mirzaev** – D. Sci. (Med.), Centre for Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: karin05doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9307-4994; SPIN code: 8308-7599

**Alexander S. Ametov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: alexander.ametov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7936-7619; SPIN code: 9511-1413

**Irina V. Poddubnaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: poddubnaya\_irina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN code: 1146-9889

## Введение

В настоящее время радиоизотопы йода широко используются в ядерной медицине и при терапии различных заболеваний щитовидной железы. Радиойодтерапия возможна благодаря способности клеток щитовидной железы избирательно поглощать йод, при этом концентрация радиоактивного изотопа  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе оказывается во много раз больше концентрации в крови. В основе такого распределения лежит механизм активного транспорта  $^{131}\text{I}$  из крови в фолликулярный эпителий щитовидной железы посредством Na-I-симпортера, который представляет собой мембранный гликопротеин [1].

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России 2020 г. показанием для проведения радиойодтерапии является принадлежность пациента к группе промежуточного или высокого риска, которая определяется на основании клинико-диагностических данных и послеоперационного патоморфологического исследования опухолевой ткани щитовидной железы. Обязательным условием для проведения терапии радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$  является выполнение тиреоидэктомии [2]. Радиойодтерапия позволяет уничтожить остатки тиреоидной ткани и накапливающие радиоактивный йод вероятные резидуальные опухолевые очаги, позитивно влияет на метастазы дифференцированного рака щитовидной железы, снижая риск развития рецидива и улучшая отдаленные результаты терапии.

Механизм терапевтического действия лучевой терапии основан на провоцировании двуцепочечных разрывов ДНК. Клетки могут активировать сложную сигнальную систему по восстановлению ДНК в ответ на повреждение [3, 4]. Одним из ключевых сенсоров данной сигнальной системы является серин/треониновая протеинкиназа ATM [5]. Другим механизмом, который может участвовать в восстановлении ДНК при двуцепочечных разрывах, является транскрипционный фактор (NF- $\kappa$ B) – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [6].

Особое значение в развитии и прогрессировании канцерогенеза играет аутофагия – лизосомально-опосредованный путь клеточной деградации с рециркуляцией внутриклеточных компонентов для поддержания метаболизма и выживания [7]. Процессы аутофагии являются значимыми для восстановления ДНК в ответ на повреждение, регулируя некоторые белки, задействованные в каскаде восстановления после повреждения ДНК, поддерживая баланс между их синтезом, стабилизацией и деградацией [8, 9]. С другой стороны, определенные молекулы сигнальной системы по восстановлению ДНК в ответ на повреждение играют решающую роль в иницировании аутофагии [9].

В ряде исследований продемонстрировано, что аутофагия при онкологических заболеваниях может выступать как супрессором, так и индуктором роста опухоли [10, 11]. Регуляторами процессов аутофагии выступает семейство генов ATG [12]. Перспективными для исследования являются ATG10 и ATG16L2, кодирующие белки, участвующие в формировании аутофагосом и экспрессирующиеся при различных онкологических заболеваниях, включая рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы [13–16].

Таким образом, изучение полиморфизмов генов NFKB1, ATM, ATG16L2 и ATG10, продукты которых задействованы в процессах восстановления ДНК в ответ на повреждение и при аутофагии, является актуальным для понимания развития резистентности к радиойодтерапии у больных раком щитовидной железы.

## Информация об авторах / Information about the authors

Сычев Дмитрий Алексеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4496-3680; SPIN-код: 4525-7556

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование Table 1. Characteristics of patients included in the study	
Параметры	Значение
<i>Госпитализация, абс. (%)</i>	
Первично	157 (86,7)
Повторно	24 (13,3)
<i>Данные гистологического исследования, абс. (%)</i>	
Папиллярный рак	175 (96,7)
Фолликулярный рак	5 (2,7)
Низкодифференцированный рак	1 (0,6)
<i>Стадия, абс. (%)</i>	
I	87 (48,1)
II	64 (35,4)
III	20 (11)
IV	10 (5,5)
<i>Резистентность, абс. (%)</i>	
Есть	11 (6,1)
Нет	170 (93,9)
Активность $^{131}\text{I}$ (ГБк), среднее $\pm$ SD	3,28 $\pm$ 1,00

## Материалы и методы

### Пациенты

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО от 9 февраля 2021 г.

В исследование включен 181 пациент, среди них 37 (20,4%) мужчин и 144 (79,6%) женщины, поступивших в отделение радиологии Клиники имени профессора Ю.Н. Касакина ФГБОУ ДПО РМАНПО с апреля по декабрь 2021 г. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 56 лет [41; 66,3]. Наиболее часто в группе исследуемых согласно гистологическому заключению диагностирован папиллярный рак щитовидной железы – 175 (96,7%) пациентов. У подавляющего большинства пациентов выборки обнаруживалась I (87 пациентов, 48,1%) и II (64 пациента, 35,4%) стадии онкологического процесса (табл. 1). За исследуемый период число госпитализаций составило 184 случая; 3 пациента получили лечение  $^{131}\text{I}$  за исследуемый период дважды.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины старше 18 лет, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, наличие гистологически подтвержденного рака щитовидной железы у пациентов после тиреоидэктомии, наличие показаний к проведению радиойодтерапии, отмена левотироксина натрия за 4 нед до процедуры, 2-недельная диета с низким содержанием йода, тиреотропный гормон крови  $>30$  мЕд/л.

Критерии невключения в исследование: отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, в том числе инфекционных в острой стадии, хронических заболеваний в стадии обострения, печеночной и почечной недостаточности, когнитивных и психических расстройств, беременность и лактация.

Критерии исключения: добровольный отказ пациента от участия в программе, развитие тяжелых побочных реакций или тяжелых заболеваний/состояний, не связанных с лечением, требующих прекращения терапии/госпитализации в стационар другого профиля, развитие в процессе лечения состояний, ассоциирующихся с критериями исключения, которых не отмечено на момент включения в исследование.

Dmitry A. Sychev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4496-3680; SPIN code: 4525-7556

Таблица 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов у больных раком щитовидной железы  
Table 2. Frequency of alleles and genotypes in patients with thyroid cancer

Генетические полиморфизмы	Частота полиморфного аллельного варианта, %	Гомозиготные носители полиморфного аллельного варианта, абс. (%)	Гетерозиготные носители, абс. (%)
<i>NFKB1</i> rs230493, A>T	62,7	71 (39,2)	85 (46,9)
<i>ATM</i> rs11212570, G>A	10,5	1 (0,5)	36 (19,9)
<i>ATG10</i> rs10514231, C>T	69,3	90 (49,7)	71 (39,2)
<i>ATG10</i> rs1864183, C>T	52,7	55 (30,4)	81 (44,8)
<i>ATG10</i> rs4703533, C>G	41,9	35 (19,3)	82 (45,3)
<i>ATG16L2</i> rs10898880, C>A	57,1	64 (35,4)	79 (43,6)

Всем пациентам проводилось клиническое обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, ультразвуковое исследование мягких тканей шеи, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки без внутривенного контрастирования, анализ лабораторных данных (включая уровни тиреотропного гормона, тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину).

Всем пациентам до начала радиойодтерапии производился забор крови для фармакогенетического исследования на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО.

С целью определения остаточной тироидной ткани всем пациентам на 3–5-е сутки после радиойодтерапии проводилась планарная сцинтиграфия для оценки распределения <sup>131</sup>I. При неоднозначности трактовки результатов планарной сцинтиграфии дополнялась однофотонной эмиссионной томографией-КТ. Исследования проводились на однофотонных эмиссионных томографах Siemens Symbia (Германия), GE Hawkey 4 (Голландия).

Стационарное лечение и обследование проводилось в Клинике имени профессора Ю.Н. Касаткина ФГБОУ ДПО РМАНПО. Лечение осуществлялось в «закрытом» радиационном режиме. Радиофармпрепарат натрия йодид-131 физиологический раствор пациенты получали на 2-е сутки госпитализации внутрь после приема антацидного препарата (согласно расчетной активности). На 3–5-е сутки стационарного лечения выполняли посттерапевтическое радиоизотопное исследование (планарная сцинтиграфия всего тела).

При наличии одного или нескольких из следующих признаков клиническая ситуация трактовалась как резистентность пациента к дифференцированному раку щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом:

- один (или более) очаг высокодифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащий хирургическому удалению и визуализируемый на (и/или) КТ/магнитно-резонансной томографии/позитронной эмиссионной томографии с F-дезоксиглюкозой, не накапливающий терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и пост-лечебной сцинтиграфии всего тела, с использованием однофотонной эмиссионной томографии, сопряженной с КТ;
- доказанное согласно системе RECIST 1.1 прогрессирующее опухолевое процесса через ≤12 мес на фоне радиойодтерапии активностями не менее 3,7 Гбк (100 мКи) при условии успешно аблацированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 Гбк (600 мКи) [17].

### Выделение ДНК, генотипирование

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлось 4–6 мл венозной крови, забор которой осуществлялся из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия), содержащую

ЭДТА-К2 или ЭДТА-К3. Образцы хранились при -80°C вплоть до момента экстракции ДНК.

Выделение геномной ДНК из образцов цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA).

Определение носительства однонуклеотидных полиморфизмов A>T гена *NFKB1* (rs230493), G>A *ATM* (rs11212570), C>A гена *ATG16L2* (rs10898880) и C>T rs10514231, C>T rs1864183, C>G rs4703533 гена *ATG10* проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческого набора TaqMan® SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). Согласно инструкции производителя применялся TaqMan® SNP Genotyping Assays 0,5 мкл в 40-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II, no UNG и 9,5 мкл воды, свободной от РНКаз. В каждую пробу вносились по 5 мкл ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 10 мин, затем денатурацию при 95°C – 15 с и отжиг при 60°C – 1 мин в течение 49 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC.

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проведена при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0.

Для оценки достоверности ассоциаций носительства полиморфных вариантов генов с резистентностью к радиойодтерапии использовался точный критерий Фишера.

Гаплотипический анализ проводился при помощи онлайн-инструмента SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина  $p < 0,05$ .

### Результаты

Нами определена частота встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов *NFKB1*, *ATM*, *ATG16L2* и *ATG10* (табл. 2). Распределение частот генотипов по всем выбранным генам соответствовало равновесию Харди-Вайнберга,  $p > 0,05$ .

Резистентность к радиойодтерапии наблюдалась в 11 (6,1%) случаях из 181 наблюдения. Достоверных ассоциаций носительства отдельных полиморфизмов с развитием резистентности к радиойодтерапии не получено,  $p > 0,05$  (табл. 3).

При проведении анализа ассоциаций гаплотипов rs10514231-rs1864183-rs4703533 *ATG10*, а также rs1864183-rs4703533 *ATG10* и rs10514231-rs4703533 с развитием резистентности к радиойодтерапии не получено достоверных различий,  $p > 0,05$ . Анализ гаплотипов *ATG10* rs10514231-rs1864183 выявил повышенную частоту развития резистентности к радиойодтерапии у носителей гаплотипа C-C,  $p = 0,04$  (табл. 4).

### Обсуждение

В нашем исследовании изучалась роль однонуклеотидных полиморфизмов генов *NFKB1*, *ATM*, *ATG16L2* и *ATG10* в развитии резистентности к радиойодтерапии у больных раком щитовидной железы.

В ранее проведенных исследованиях данные о роли указанных генетических полиморфизмов в эффективности лучевой терапии пациентов онкологического профиля противоречивы. Так, в отношении гена *ATM* показано, что его мутация приводит к аутосомно-рецессивному заболеванию – атаксии-телеангиэктазии, которое характеризуется повышенной чувствительностью к ионизирующему излучению и неспособностью клеток восстанавливать клеточный цикл после индукции двуцепочечных разрывов ДНК. В исследовании на клеточных линиях человека показано, что ингибирование *ATM* может вызвать повышение чувствительности клеток к лучевой терапии [18, 19].

**Таблица 3. Ассоциация носительства полиморфизмов генов и резистентности к радиоiodтерапии у больных раком щитовидной железы**  
**Table 3. Association of gene polymorphism carriage and resistance to radioiodine therapy in thyroid cancer patients**

Генетические полиморфизмы/ Наличие резистентности		Генотипы				Уровень достоверности, <i>p</i>	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
		AA		AT+TT			
<i>NFKB1</i> rs230493		абс.	%	абс.	%	0,65	0,98 (0,86–1,10)
Резистентность	Нет	23	92	147	94,2		
	Есть	2	8	9	5,8		
<i>ATM</i> rs11212570		абс.	%	абс.	%	0,70	1,03 (0,93–1,14)
Резистентность	Нет	136	94,4	34	91,9		
	Есть	8	5,6	3	8,1		
<i>ATG10</i> rs10514231		абс.	%	абс.	%	0,35	0,95 (0,82–1,11)
Резистентность	Нет	18	90	152	94,4		
	Есть	2	10	9	5,6		
<i>ATG10</i> rs1864183		абс.	%	абс.	%	0,14	0,93 (0,83–1,04)
Резистентность	Нет	40	88,9	130	95,6		
	Есть	5	11,1	6	4,4		
<i>ATG10</i> rs4703533		абс.	%	абс.	%	0,20	0,95 (0,87–1,03)
Резистентность	Нет	58	90,6	112	95,7		
	Есть	6	9,4	5	4,3		
<i>ATG16L2</i> rs10898880		абс.	%	абс.	%	1,00	1,01 (0,93–1,10)
Резистентность	Нет	36	94,7	134	93,7		
	Есть	2	5,3	9	6,3		

Участвующий в процессах апоптоза клеток NF-κβ, по данным ряда работ, усиливает процессы канцерогенеза, а также может активировать систему сигнализации ATM [20–22]. В исследовании T. Plantinga и соавт. показано, что полиморфизм rs4648068 *NF-κβ1* не ассоциирован с ответом на радиоiodтерапию, в то время как гетерозиготное носительство другого полиморфизма – *NFKBIA* rs2233406 достоверно связано с худшей чувствительностью к терапии радиоактивным йодом у больных немедулярным раком щитовидной железы и требовало использования более высокой кумулятивной дозы препарата <sup>131</sup>I для достижения клинически значимого эффекта [23]. В исследовании J. Liu и соавт. с участием 203 больных раком щитовидной железы показана связь между носительством полиморфизма *NF-κβ* rs230493 и худшей переносимостью радиоiodтерапии [24].

Результаты ряда исследований демонстрируют важную роль *ATG10* в прогрессировании онкологического процесса; в частности, в исследовании, проведенном K. Xie и соавт., показано, что у больных раком легкого носительство полиморфизмов rs10514231, rs1864182 и rs1864183 *ATG10* ассоциировано с более низкой выживаемостью и положительно коррелировало с экспрессией *ATG10* [25]. В исследовании, проведенном H. Bai и соавт., отмечено изменение статуса метилирования *ATG16L2*, что связано с прогрессированием рака легкого [26]. Не менее интересным представляется исследование, проведенное Z. Yang и соавт. (468 пациентов), где сообщается о связи между носительством полиморфизмов rs10514231, rs1864183, rs4703533 гена *ATG10* со снижением эффективности радиоiodтерапии назофарингеальной карциномы как в отношении первичной опухоли, так и лимфогенных метастазов [27]. Однако при носительстве rs10898880 гена *ATG16L2* наблюдалась обратная корреляция – обнаружен более выраженный положительный ответ как первичной опу-

**Таблица 4. Результаты гаплотипического анализа риска развития резистентности к радиоiodтерапии у больных раком щитовидной железы**  
**Table 4. Results of haplotypic analysis of the risk of resistance to radioiodine therapy in patients with thyroid cancer**

Гаплотипы <i>ATG10</i> rs10514231 – rs1864183	Частота встречаемости в общей выборке, %	Частота встречаемости в подгруппах, %		Отношение шансов (95% доверительный интервал)	Уровень достоверности, <i>p</i>
		нет резистентности	есть резистентность		
T-T	52	54	32	1,00	–
C-C	30	29	50	<b>2,70 (1,04–6,98)</b>	<b>0,04</b>
T-C	17	17	18	1,70 (0,49–5,86)	0,4
C-T	0,3	0,4	0	0,00	1

холи, так и пораженных лимфатических узлов на лучевую терапию у пациентов с назофарингеальной карциномой.

В нашем исследовании не получено данных о связи между развитием резистентности к радиоiodтерапии и носительством отдельных полиморфизмов генов *NFKB1* (rs230493), *ATM* (rs11212570), *ATG16L2* (rs10898880) и *ATG10* (rs10514231, rs1864183, rs4703533). Вероятно, это может быть обусловлено небольшим числом резистентных пациентов при недостаточном объеме выборки. Другими ограничениями нашего исследования являются ограниченное количество включенных в панель генов-кандидатов и их полиморфизмов и отсутствие исследования тканевых молекулярно-генетических маркеров (онкогенов, микро-РНК) в опухоли щитовидной железы.

В результате выполнения гаплотипического анализа выявлено, что носительство гаплотипа С-С *ATG10* rs10514231-rs1864183 негативно влияет на эффективность радиойодтерапии, достоверно чаще встречаясь в группе резистентных к радиойодтерапии пациентов. Отмечается высокая частота встречаемости данного гаплотипа в общей выборке пациентов – 30%, что может иметь прогностическую ценность для клинической практики. Таким образом, проведенный гаплотипический анализ выявил не обнаруженные при ассоциативном анализе отдельных полиморфизмов закономерности встречаемости генотипов *ATG10* у резистентных к радиойодтерапии пациентов.

### Заключение

Проведенное исследование не выявило ассоциации между носительством отдельных полиморфизмов *NFKB1* (rs230493), *ATM* (rs11212570), *ATG16L2* (rs10898880) и *ATG10* (rs10514231, rs1864183, rs4703533) и развитием резистентности к радиойодтерапии у больных раком щитовидной железы. Гаплотипический анализ показал, что носительство гаплотипа С-С *ATG10* rs10514231-rs1864183 ассоциировано с повышенным риском развития резистентности к радиойодтерапии. Требуется дальнейшие исследования на больших выборках резистентных к радиойодтерапии пациентов, в том числе с применением методов полногеномного секвенирования, для уточнения роли генетических факторов в ответе на терапию<sup>131</sup>I.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авто-

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

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

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

**Funding source.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО от 9 февраля 2021 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education dated 09.02.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Van Nostrand D. The Benefits and Risks of I-131 Therapy in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1381-91. DOI:10.1089/thy.2009.1611
- Клинические рекомендации «Дифференцированный рак щитовидной железы» (утв. Минздравом России, 2020 г.). Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1). Ссылка активна на 16.04.2022 [Clinical recommendations: differentiated thyroid cancer (approved by the Ministry of Health of Russia, 2020). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1). Accessed: 16.04.2022 (in Russian)].
- Jackson S, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071-8. DOI:10.1038/nature08467
- Yan M, Tang C, Ma Z, et al. DNA damage response in nephrotoxic and ischemic kidney injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016;313:104-108. DOI:10.1016/j.taap.2016.10.022
- Marechal A, Zou L. DNA Damage Sensing by the ATM and ATR Kinases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(9):a012716. DOI:10.1101/cshperspect.a012716
- Thomasova D, Mulay SR, Bruns H, Anders HJ. p53-Independent Roles of MDM2 in NF-κB Signaling: Implications for Cancer Therapy, Wound Healing, and Autoimmune Diseases. *Neoplasia*. 2012;14(12):1097-101. DOI:10.1593/neo.121534
- Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol*. 2013;15(7):713-20. DOI:10.1038/ncb2788
- Katayama M, Kawaguchi T, Berger M, Pieper R. DNA damaging agent-induced autophagy produces a cytoprotective adenosine triphosphate surge in malignant glioma cells. *Cell Death Differ*. 2007;14(3):548-58. DOI:10.1038/sj.cdd.4402030
- Dyavaiah M, Rooney J, Chittur S, et al. Autophagy-Dependent Regulation of the DNA Damage Response Protein Ribonucleotide Reductase 1. *Mol Cancer Res*. 2011;9(4):462-75. DOI:10.1158/1541-7786.mcr-10-0473
- Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132(1):27-42.
- Sridhar S, Botbol Y, Macian F, Cuervo A. Autophagy and disease: always two sides to a problem. *J Pathol*. 2011;226(2):255-73. DOI:10.1002/path.3025
- Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett*. 1993;333(1-2):169-74. DOI:10.1016/0014-5793(93)80398-e
- Lamb C, Yoshimori T, Tooze S. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(12):759-74. DOI:10.1038/nrm3696
- Ishibashi K, Fujita N, Kanno E, et al. Atg16L2, a novel isoform of mammalian Atg16L that is not essential for canonical autophagy despite forming an Atg12-5-16L2 complex. *Autophagy*. 2011;7(12):1500-13. DOI:10.4161/auto.712.18025
- Tang J, Wang D, Shen Y, Xue F. ATG16L2 overexpression is associated with a good prognosis in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(5):2192-202. DOI:10.21037/jgo-21-495
- Zhou Q, Chen X, Chen Q, et al. A Four Autophagy-Related Gene-Based Prognostic Signature for Pancreatic Cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2021;31(4):89-100. DOI:10.1615/critrevukaryotgeneexpr.2021038733
- Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83. DOI:10.1093/annonc/mdz400
- Kastan MB, Lim DS, Kim ST, Yang D. ATM--A Key Determinant of Multiple Cellular Responses to Irradiation. *Acta Oncol (Madr)*. 2001;40(6):686-8. DOI:10.1080/02841860152619089
- Hickson I, Zhao Y, Richardson CJ, et al. Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM. *Cancer Res*. 2004;64(24):9152-9. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-04-2727
- Aggarwal BB, Sung B. NF-κB in Cancer: A Matter of Life and Death: Figure 1. *Cancer Discov*. 2011;1(6):469-71. DOI:10.1158/2159-8290.CD-11-0260
- Perkins ND. The diverse and complex roles of NF-κB subunits in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(2):121-32. DOI:10.1038/nrc3204
- Wu Z, Shi Y, Tibbetts R, Miyamoto S. Molecular Linkage Between the Kinase ATM and NF-κB Signaling in Response to Genotoxic Stimuli. *Science*. 2006;311(5764):1141-6. DOI:10.1126/science.1121513
- Plantinga T, Petrulea M, Oosting M, et al. Association of NF-κB polymorphisms with clinical outcome of non-medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2017;307-18. DOI:10.1530/erc-17-0033
- Liu J, Tang X, Shi F, et al. Genetic polymorphism contributes to 131I radiotherapy-induced toxicities in patients with differentiated thyroid cancer. *Pharmacogenomics*. 2018;19(17):1335-44. DOI:10.2217/pgs-2018-0070
- Xie K, Liang C, Li Q, et al. Role of ATG10 expression quantitative trait loci in non-small cell lung cancer survival. *Int J Cancer*. 2016;139(7):1564-73. DOI:10.1002/ijc.30205
- Bai H, He Y, Lin Y, et al. Identification of a novel differentially methylated region adjacent to ATG16L2 in lung cancer cells using methyl-CpG binding domain protein-enriched genome sequencing. *Genome*. 2021;64(5):533-46. DOI:10.1139/gen-2020-0071
- Yang Z, Liu Z. Potentially functional variants of autophagy-related genes are associated with the efficacy and toxicity of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(12):e1030. DOI:10.1002/mgg3.1030



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 15.08.2022

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 04.10.2022

OMNIDOCTOR.RU



# Классификация подтипов рака молочной железы на основе РНК-профилирования и иммуногистохимических методов: клинические и биологические нюансы

Е.Н. Имянитов<sup>✉</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Использование транскриптомного анализа позволило выявить экспрессионные подтипы рака молочной железы (РМЖ). Значительную часть РМЖ составляют карциномы, которые отличаются экспрессией маркеров люминального эпителия протоков молочной железы и генов сигнального каскада эстрогенов (люминальные подтипы А и Б). Другая группа РМЖ характеризуется экспрессией генов базальной выстилки протоков. Еще один подтип РМЖ обогащен генами, экспрессия которых типична для HER2-индуцированных опухолей. Зачастую иммуногистохимическое (ИГХ) исследование достаточно достоверно отражает подтип опухоли. Опухоли с высокими индексами ИГХ-экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), отличающиеся отсутствием признаков активации гена *HER2* и невысокой пролиферативной активностью, рекомендовано относить к люминальному типу А. Отсутствие экспрессии ER, PR и *HER2* предлагается расценивать как признак базального подтипа опухоли. В то же время ИГХ-классификация практически отождествляет HER2-позитивные опухоли и HER2-обогащенный подтип, что не отражает биологические особенности некоторых РМЖ. Например, значительное количество ER-позитивных РМЖ, включенных в клиническое исследование рибоциклиба MONALEESA, имели транскрипционные признаки HER2-подтипа в отсутствие экспрессии рецептора *HER2*, и именно они демонстрировали выраженный ответ на лечение.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, экспрессия генов, классификация опухолей

**Для цитирования:** Имянитов Е.Н. Классификация подтипов рака молочной железы на основе РНК-профилирования и иммуногистохимических методов: клинические и биологические нюансы. Современная Онкология. 2022;24(3):351–354. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201832

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

# Classification of breast cancer subtypes based on RNA profiling and immunohistochemical methods: clinical and biological aspects: A review

Evgeny N. Imyanitov<sup>✉</sup>

Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;  
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Transcriptome analysis provided a tool to identify expression subtypes of breast cancer (BC). A significant part of BCs are carcinomas that differ in the expression of luminal mammary ductal epithelium markers and estrogen signaling cascade genes (luminal subtypes A and B). Another group of BCs is characterized by the expression of ductal basal lining genes. Another subtype of BC has genes typically expressed in HER2-induced tumors. Immunohistochemical (IHC) examination is reliable in identifying the tumor subtype. Tumors with high IHC-expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors with no signs of *HER2* gene activation and low proliferative activity should be referred to as luminal type A. The absence of ER, PR, and *HER2* expression should be considered a sign of basal tumor subtype. However, the IHC classification cannot reliably distinguish HER2-positive tumors and HER2-enriched subtypes, which do not reflect the biological features of some BCs. For instance, a significant number of ER-positive breast cancer patients included in the MONALEESA ribociclib clinical study had HER2-subtype transcriptional signatures in the absence of *HER2* receptor expression, and these were the ones who demonstrated a pronounced response to treatment.

**Keywords:** breast cancer, gene expression, tumor classification

**For citation:** Imyanitov EN. Classification of breast cancer subtypes based on RNA profiling and immunohistochemical methods: clinical and biological aspects: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):351–354. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201832

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Имянитов Евгений Наумович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», зав. каф. общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; ORCID: 0000-0003-4529-7891

<sup>✉</sup>Evgeny N. Imyanitov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; ORCID: 0000-0003-4529-7891

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является самым частым онкологическим заболеванием у женщин: в развитых странах, характеризующихся преобладанием населения европейской расы, индивидуальный риск возникновения РМЖ на протяжении жизни составляет примерно 1:8. Наиболее значимыми факторами риска РМЖ являются отсутствие или малое количество беременностей, закончившихся родами, поздний возраст деторождения, избыточный вес и отягощенная наследственность. Большинство практикующих онкологов имеют значительный опыт наблюдения за пациентками с РМЖ. Уже на первых этапах формирования онкологии как отдельного направления медицины врачи отмечали многообразие клинических проявлений РМЖ и характера его течения. Например, не без основания считалось, что опухоли у женщин пожилого возраста зачастую могут протекать достаточно индолентно, в частности не метастазировать в висцеральные органы или головной мозг.

## Рецепторный статус опухолей

Существенную роль в понимании причин многообразия вариантов РМЖ сыграло открытие нескольких разновидностей рецепторов. Несомненной революцией в диагностике РМЖ стала идентификация рецептора эстрогенов (estrogen receptor – ER). Примерно 60–80% опухолей экспрессируют данный рецептор, при этом именно они зачастую регрессируют после назначения мультимодальной терапии, включающей медикаментозное подавление функции яичников и двустороннюю овариэктомию у молодых женщин. Отсутствие экспрессии ER отмечается примерно в 30–40% случаев РМЖ; эта особенность коррелирует с низкой вероятностью ответа на эндокринную терапию. Не подвергается сомнению тот факт, что именно ER является медиатором стимулирующего влияния эстрогенов на клетки РМЖ, поэтому нарушение взаимодействия между лигандом и рецептором является основной причиной терапевтического эффекта гормональной абляции [1].

Роль рецептора прогестерона (progesterone receptor – PR), тестирование которого является стандартным компонентом клинической практики, понята в меньшей степени. Многие клинические испытания, направленные на анализ эффективности эндокринной абляции в отношении РМЖ, использовали в качестве минимального требования для назначения терапии либо присутствие в трансформированных клетках ER, либо наличие экспрессии PR. Целесообразность использования PR в качестве самостоятельного предиктивного маркера может ставиться под сомнение [2]. Считается, что PR может использоваться в качестве маркера активации сигнального каскада эстрогенов – именно этим объясняется более выраженная чувствительность к эндокринной терапии РМЖ с фенотипом ER+/PR+ по сравнению с опухолями категории ER+/PR-. Некоторые данные свидетельствуют о выполнении PR функций супрессорного белка [3]. Немаловажно отметить, что сам по себе факт существования РМЖ, у которых наблюдается экспрессия PR в отсутствие ER, ставится под сомнение. Тем не менее детальный анализ доступных данных указывает, что примерно 1–5% РМЖ характеризуется статусом ER-/PR+. Эти новообразования по своим клинико-биологическим характеристикам могут отличаться как от опухолей с фенотипом ER+/PR+, так и от трижды негативных карцином [4, 5].

Ген *ERBB2/HER2* был идентифицирован в рамках исследовательских программ, направленных на поиск новых онкогенов. Последующие исследования показали, что примерно в каждой 4-й карциноме молочной железы наблюдаются амплификация и экспрессия данного рецептора. Активация *ERBB2/HER2* демонстрирует выраженную корреляцию с агрессивностью течения и плохим прогнозом заболевания. Более того, эксперименты на клеточных линиях продемонстрировали, что угнетение активности *ERBB2/HER2* сдерживает рост *ERBB2/HER2*-позитивных РМЖ [6]. Именно эти наблюдения легли в основу разра-

ботки целого спектра препаратов, направленных на инактивацию тирозинкиназы *ERBB2/HER2*. Существенно подчеркнуть, что, несмотря на очевидное прогностическое значение, анализ статуса *ERBB2/HER2* не использовался в клинической практике вплоть до появления соответствующих таргетных препаратов.

В целом включение в стандарты диагностики РМЖ анализа рецепторного статуса трех упомянутых выше рецепторов привело к появлению интуитивно понятной классификации РМЖ. Присутствие экспрессии ER и/или PR указывает на потенциальную чувствительность опухолей к гормональной абляции и является основанием для назначения эндокринной терапии. Активация HER2 свидетельствует о потенциальной эффективности антагонистов данного рецептора. В отдельную группу выделились трижды негативные РМЖ, которые не имеют перечисленных молекулярных мишеней и могут характеризоваться высокой чувствительностью к цитостатическим препаратам [1].

## Экспрессионные подтипы карцином молочной железы

В конце 1990-х годов стали появляться технологии, которые позволяют оценить экспрессионный статус всего генома. Первые методы транскриптомного анализа основывались на методе гибридизации. Для выполнения исследования используется пластинка (микрочип), которая содержит копии всех генов человека, причем каждый из этих генов расположен в строго определенном месте. Из опухолевой ткани выделяется РНК, которая конвертируется в кДНК методом обратной транскрипции. Затем осуществляется процедура гибридизации тотальной кДНК с микрочипом. Если экспрессия того или иного гена является высокой, то это будет сопровождаться появлением сильного сигнала на соответствующей точке микрочипа [7, 8].

Подобные технологии открыли новую эру в клинико-биологической классификации опухолей. Ученые подвергли транскриптомному анализу достаточно большие выборки карцином, а затем пытались при помощи методов биоинформатики разделить новообразования на определенные категории. Существенно, что в подобных исследованиях компьютер формирует группы опухолей без какой-либо гипотезы или учета функциональной значимости генов, основываясь исключительно на результатах экспрессионного профилирования. Оказалось, что практически все виды карцином могут разделяться на подтипы, которые характеризуются определенным паттерном активных и неактивных генов. Наибольшую известность получили транскриптомные исследования, выполненные на карциномах молочной железы [7, 8].

Оказалось, что значительную часть РМЖ составляют карциномы, которые отличаются экспрессией маркеров люминального эпителия протоков молочной железы и генов сигнального каскада эстрогенов. Дальнейшие работы позволили выделить 2 категории люминальных опухолей, а именно люминальные подтипы А и Б. Другую группу РМЖ составили гены, экспрессия которых характерна для базальной выстилки протоков. Еще один подтип РМЖ оказался обогащен генами, экспрессия которых характерна для HER2-индуцированных опухолей. И, наконец, работы начала 2000-х годов выделяли категорию опухолей, которые по своему экспрессионному профилю напоминают нормальные клетки молочной железы. Сам факт существования «нормальных» экспрессионных разновидностей РМЖ до сих пор ставится под сомнение – многие специалисты полагают, что эта категория РМЖ отражает скорее погрешности микродиссекции, а не истинный подтип карцином [7, 8].

Дальнейшее развитие исследований по экспрессионному профилированию позволило заметно упростить эту методику. Было идентифицировано 50 генов, экспрессия которых отражает статус транскриптома в целом. Активность этих генов можно определять с помощью относительно доступных методик, при этом в качестве источника РНК можно использовать архивные образцы опухолей [9, 10].

Популярность использования классификации РМЖ на основе экспрессионных подтипов объясняется интуитивной понятностью клиничко-биологических корреляций, обнаруженных в ходе транскриптомных исследований. Люминальный подтип А характеризуется относительно благоприятным течением РМЖ и хорошей эффективностью эндокринной терапии. Заметную часть HER2-обогащенных опухолей составляют карциномы, действительно связанные с активацией рецептора HER2. Базальный экспрессионный подтип демонстрирует заметную корреляцию с трижды негативным рецепторным статусом опухолей.

### Использование ИГХ-метода в качестве суррогата экспрессионного профилирования

Сопоставление результатов экспрессионного профилирования и стандартного иммуногистохимического (ИГХ) анализа продемонстрировало, что зачастую ИГХ достаточно достоверно отражает подтип опухоли. Опухоли с высокими индексами ИГХ-экспрессии ER и PR, отличающиеся отсутствием признаков активации гена *HER2* и невысокой пролиферативной активностью, рекомендовано относить к люминальному типу А. Люминальный тип Б характерен для ER-позитивных карцином, у которых либо отсутствует экспрессия PR, либо имеются клинически значимые признаки амплификации и гиперэкспрессии гена *HER2* (ИГХ-статус HER2+++ либо HER2++ в сочетании с наличием дополнительных копий гена, выявленных методом FISH). Считается, что обязательной характеристикой карциномы люминального подтипа Б является высокое значение индекса Ki-67. ИГХ-классификация практически отождествляет HER2-позитивные опухоли и HER2-обогащенный подтип; это упрощение не учитывает много существенных моментов, которые будут прокомментированы ниже. И, наконец, отсутствие экспрессии ER, PR и HER2 предложено расценивать как признак базального подтипа опухоли [11].

### Расхождения между ИГХ- и РНК-экспрессионными классификациями РМЖ

Следует понимать, что упрощенные ИГХ-классификации не могут считаться эквивалентом РНК-профилирования и при этом не учитывают крайне существенные нюансы, которые напрямую влияют на тактику лечения РМЖ. Примечательно, что весьма часто экспрессионный подтип, выявленный на основе ИГХ, не соответствует варианту РМЖ, установленному на основе РНК-анализа. Например, гормонально зависимые карциномы демонстрируют не только присутствие ER, но и активацию эстроген-зависимых сигнальных каскадов. Транскриптомные исследования показывают, что некоторые РМЖ, классифицируемые как люминальные А на основе ИГХ, отличаются низкой активностью мишеней ER. Подобная дискордантность может быть обусловлена, например, недостаточно высокой экспрессией ER, мутацией в генах-участниках сигнального каскада и т.д. Напротив, определенная доля ER-негативных РМЖ классифицируется при помощи РНК-профилирования как люминальный А подтип. Подобные наблюдения могут быть связаны как с погрешностями ИГХ-детекции ER, так и с активацией коллатеральных путей сигнального каскада эстрогенов [12].

Наибольшие трудности возникают при сопоставлении HER2-позитивных и HER2-обогащенных карцином молочной железы. Исследования РМЖ, отличающихся признаками активации сигнального каскада HER2, демонстрируют, что до 1/2 этих карцином не содержит значительных количеств самого рецептора. Действительно, активация этого же сигнального пути может опосредоваться не только рецептором HER2, но и другими тирозинкиназными рецепторами, например EGFR. В то же время само по себе присутствие белка HER2 на клеточной поверхности вовсе не гарантирует наличие активации HER2-зависимых пролиферативных каскадов. Выявлены опухоли, которые являются HER2-позитивными по ИГХ или FISH, но при этом классифицируются как люминальные или базальные на основе РНК-профилирования [13].

### Клиническая значимость комбинирования ИГХ- и РНК-тестов

ИГХ- и РНК-профилирование представляются комPLEMENTАРНЫМИ методиками, которые крайне полезно использовать в сочетании. Если опухоль демонстрирует высокую интенсивность ИГХ-окраски ER, но при этом в ней не наблюдается признаков активации ER-зависимых каскадов, то в такой ситуации нет оснований ожидать значительной эффективности эндокринной терапии. Совершенно очевидно, что на анти-HER2-терапии могут отвечать только те карциномы, в которых присутствие больших количеств рецептора HER2 на мембране клеток сочетается с увеличением экспрессии HER2-зависимых генов. В то же время HER2-обогащенные карциномы, у которых белок HER2 представлен в небольших количествах, не могут отвечать на трастузумаб или аналогичные препараты вследствие отсутствия молекулярной мишени [12, 13].

Следует понимать, что потенциальная клиническая значимость интеграции ИГХ- и РНК-профилирования не ограничивается достаточно простыми закономерностями, связанными с наличием и функциональным состоянием мишеней для таргетной терапии. В этом контексте очень интересны исследования ингибитора циклин-зависимых киназ – рибоциклиба. CDK4/6-ингибиторы испытывались только для тех категорий неоплазм, которые отличаются присутствием рецепторов стероидных гормонов, т.е. наличием показаний к эндокринной терапии, но при этом не имеют признаков активации гена *HER2*, т.е. не нуждаются в HER2-специфической терапии [14]. Интересно, что только 2/3 женщин, включенных в серию испытаний MONALEESA, продемонстрировали признаки люминального РМЖ. Каждая 8-я пациентка, получавшая рибоциклиб в рамках исследования MONALEESA, продемонстрировала HER2-обогащенный экспрессионный подтип, несмотря на отсутствие ИГХ-позитивности HER2 в качестве обязательного критерия отбора. Примечательно, что добавление рибоциклиба к эндокринной терапии сопровождалось улучшением результатов лечения для большинства экспрессионных подтипов (люминальный А, люминальный Б, HER2-обогащенный, нормальный), при этом наибольшая прибавка во времени до прогрессирования наблюдалась именно в HER2-негативных опухолях с признаками активации HER2-сигнального каскада. Базальные РМЖ составляли только 2,6% от общего числа случаев РМЖ, включенных в MONALEESA, при этом только этот экспрессионный подтип характеризовался отсутствием эффекта от добавления рибоциклиба [14].

### Перспективы

Мы являемся свидетелями значительного увеличения доступности молекулярно-генетических технологий. Комбинированное использование ИГХ-тестирования и РНК-профилирования вполне соответствует возможностям современной клинической онкологии. Подобный подход может, с одной стороны, снизить частоту ошибок в определении статуса мишеней, преимущественно за счет дублирования тестирования на уровне белка и РНК, а также выявить ситуацию, когда присутствие той или иной молекулярной мишени не оказывает соответствующего влияния на биологию опухоли. Подобные расхождения являются достаточно частыми, поэтому сочетанное применение ИГХ- и РНК-тестирования может привести к модификации схем лечения у значительной части пациентов.

Внесение дополнений в существующие классификации РМЖ не ограничивается потребностями в интеграции ИГХ- и РНК-профилирования. Около 5–8% случаев РМЖ связано с наследованием мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. *BRCA1*-ассоциированные опухоли составляют около 15% случаев трижды негативного РМЖ. Они отличаются высокой чувствительностью к цитостатической терапии, особенно к производным платины, а также к PARP-ингибиторам [15]. В отличие от РМЖ, возникающих у носительниц мутаций *BRCA1*, *BRCA2*-индуцированные РМЖ обычно

демонстрируют высокую экспрессию ER. Тем не менее эта группа карцином схожа с *BRCA1*-индуцированными раками как по уровню хромосомной нестабильности, так и по спектру лекарственной чувствительности.

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Loibl S, Poortmans P, Morrow M, et al. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397(10286):1750–69. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32381-3
- Olivotto IA, Truong PT, Speers CH, et al. Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1769–70. DOI:10.1200/JCO.2004.99.251
- Mohammed H, Russell IA, Stark R, et al. Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer. *Nature*. 2015;523(7560):313–7. DOI:10.1038/nature14583
- Kunc M, Biernat W, Senkus-Konefka E. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – “Nobody’s land” or just an artifact? *Cancer Treat Rev*. 2018;67:78–87. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.05.005
- Kunc M, Pełksa R, Cserni G, et al. High expression of progesterone receptor may be an adverse prognostic factor in oestrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer: results of comprehensive re-evaluation of multi-institutional case series. *Pathology*. 2022;54(3):269–78. DOI:10.1016/j.pathol.2021.10.003
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707–12. DOI:10.1126/science.2470152
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52. DOI:10.1038/35021093
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418–23. DOI:10.1073/pnas.0932692100
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160–7. DOI:10.1200/JCO.2008.18.1370
- Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics*. 2015;8:54. DOI:10.1186/s12920-015-0129-6
- Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008;42:249–60. DOI:10.1016/j.jyasu.2008.03.002
- Szymiczek A, Lone A, Akbari MR. Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review. *Clin Genet*. 2021;99(5):613–37. DOI:10.1111/cge.13900
- Schettini F, Prat A. Dissecting the biological heterogeneity of HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2021;59:339–50. DOI:10.1016/j.breast.2021.07.019
- Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1458–67. DOI:10.1200/JCO.20.02977
- Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021;19(1):36. DOI:10.1186/s13053-021-00193-y



Статья поступила в редакцию / The article received: 05.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022

OMNIDOCTOR.RU

# Анализ взаимосвязи трансферринового рецептора 1 (TfR1) с клинико-морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками рака молочной железы

С.В. Чулкова<sup>1,2</sup>, Е.Н. Шолохова<sup>1</sup>, И.В. Поддубная<sup>3</sup>, И.С. Стилиди<sup>1,2</sup>, Н.Н. Тупицын<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

## Аннотация

**Обоснование.** Экспрессия рецептора трансферрина 1 (TfR1) обнаружена при ряде злокачественных опухолей. Отмечается, что его гиперэкспрессия придает ростовые преимущества клеткам рака. Оценка экспрессии трансферринового рецептора при раке молочной железы (РМЖ) может стать важным компонентом в прогнозировании заболевания, выборе тактики лечения. TfR1 может оказаться привлекательной мишенью для таргетной терапии.

**Цель.** Оценить уровень экспрессии TfR1 клетками РМЖ и изучить его взаимосвязь с клинико-морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками опухоли.

**Материалы и методы.** В работу включены 82 больных РМЖ, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Изучена экспрессия TfR1 на клетках первичной опухоли, проанализирована взаимосвязь TfR1 с клинико-морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками РМЖ. Иммунофенотипирование первичной опухоли выполнено иммуногистохимическим методом (иммунофлуоресцентное окрашивание) на криостатных срезах. Использованы антитела к CD71, CD95, CD54, CD29, MUC1, Pgp170. Оценку реакции проводили с помощью люминесцентного микроскопа ZEISS (AXIOSKOP, Германия). В исследовании преобладали больные с IIB (54%) и IIIB-стадиями РМЖ (21%). Инfiltrативно-протоковый РМЖ диагностирован у 67% (n=55) больных, инfiltrативно-дольковый – в 22% (n=18) случаев, другие виды – в 11,0% (n=9).

**Результаты.** Клетки РМЖ экспрессировали TfR1 в большинстве случаев (64,4%, n=61), при этом отмечено сочетание его мономорфной экспрессии с мономорфной экспрессией мембранного белка MUC1 (74,4%; n=47). CD29 был представлен как мозаично (38,7%), так и мономорфно (51,6%). Антиген Pgp170 мономорфно наблюдался в 27,5% случаев. По мере нарастания пропорции клеток, которые несут TfR1, увеличивалась частота экспрессии молекулы адгезии CD54 (с 10,5 до 33,3%), установлена положительная корреляция ( $r=0,293$ ;  $p=0,008$ ). В группе с мономорфной экспрессией TfR1 уменьшалась частота опухолей, экспрессирующих молекулу апоптоза CD95: 25,0% vs 13% ( $p=0,042$ ).

**Заключение.** Клетки РМЖ гиперэкспрессируют TfR1. Экспрессия TfR1 связана с иммунофенотипом опухоли.

**Ключевые слова:** трансферриновый рецептор 1, TfR1, CD71, иммунофенотип, рак молочной железы, иммунофлуоресценция, криостатные срезы

**Для цитирования:** Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В., Стилиди И.С., Тупицын Н.Н. Анализ взаимосвязи трансферринового рецептора 1 (TfR1) с клинико-морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками рака молочной железы. Современная Онкология. 2022;24(3):355–360. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201821

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопозеза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Шолохова Елена Николаевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопозеза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: enshell@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1456-1904

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN-код: 1146-9889

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-0493-1166

Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. иммунологии гемопозеза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3966-128X

<sup>✉</sup>Svetlana V. Chulkova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Elena N. Sholokhova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: enshell@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1456-1904

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN code: 1146-9889

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Pirogov Russian National Research Medical University, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Nikolai N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3966-128X

# The analysis of the relationship between transferrin receptor 1 (TfR1) and clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of breast cancer: retrospective cohort study

Svetlana V. Chulkova<sup>✉1,2</sup>, Elena N. Sholokhova<sup>1</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>3</sup>, Ivan S. Stilidi<sup>1,2</sup>, Nikolai N. Tupitsyn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Transferrin receptor 1 (TfR1) expression has been identified in a number of malignant tumors. It is noted that its overexpression gives growth advantages to cancer cells. Estimation of transferrin receptor expression in breast cancer (BC) might be an important component in disease prognosis, choice of treatment, also might be an attractive target for targeted therapy.

**Aim.** To evaluate the expression of TfR1 by BC cells and to study its relationship with the clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of the tumor.

**Materials and methods.** This study included 82 patients with BC who received treatment at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow). The expression of TfR1 on primary tumor cells was studied, the relationship of TfR1 with clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of BC was analyzed. Immunophenotyping of the primary tumor was performed by the immunohistochemical method (immunofluorescent staining) on cryostat sections. Antibodies to CD71, CD95, CD54, CD29, MUC1, Pgp170 were used. The reaction was evaluated using a luminescent microscope (AXIOSKOP, Germany). The study was dominated by patients with stage IIB – 54% and IIIB – 21%. Infiltrative ductal BC was diagnosed in 67% (n=55) of patients, infiltrative-lobular – in 22% (n=18) of cases, other types – in 11.0% (n=9).

**Results.** BC cells expressed TfR1 in most cases (64.4%; n=61). A combination of TfR1 monomorphic expression with MUC1 monomorphic expression (74.4%; n=47) was noted. CD29 is presented both mosaic (38.7%) and monomorphic (51.6%). The Pgp170 antigen was monomorphically observed in 27.5% of cases. As the proportion of TfR+ cells increased, the expression frequency of the adhesion molecule CD54 increased from 10.5 to 33.3%, a positive correlation was established ( $r=0.293$ ;  $p=0.008$ ). In the group with TfR1 monomorphic expression, the frequency of tumors expressing the CD95 apoptosis molecule decreased: 25.0% vs 13% ( $p=0.042$ ).

**Conclusion.** BC cells overexpress TfR1. TfR1 expression is associated with tumor immunophenotype.

**Keywords:** transferrin receptor 1, TfR1, CD71, immunophenotype, breast cancer, immunofluorescence, cryostat sections

**For citation:** Chulkova SV, Sholokhova EN, Poddubnaya IV, Stilidi IS, Tupitsyn NN. The analysis of the relationship between transferrin receptor 1 (TfR1) and clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of breast cancer: retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):355–360. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201821

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из самых распространенных заболеваний в мире. По данным GLOBOCAN (Global Cancer Observatory – организация, осуществляющая мониторинг РМЖ), в 2020 г. РМЖ занял 1-е место в структуре онкологической заболеваемости, опередив рак легкого [1]. В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин эта патология в настоящее время составляет 15,5% [2].

В последнее десятилетие в клиническую практику внедряют новые виды лекарственных средств, что существенно влияет на результаты лечения РМЖ. Такая возможность основывается на знании особенностей молекулярно-биологического портрета опухоли, что, вне всяких сомнений, требует углубленного изучения ее свойств и выявления закономерностей ее развития и прогрессирования. Именно поэтому немало исследований посвящено поиску предиктивных и прогностических маркеров, которые могут предоставить дополнительную информацию и помочь в выборе конкретного вида терапии [3–8].

Хорошо известно, что экспрессия опухоли различных антигенных детерминант во многом предопределяет ее свойства и особенности развития. Рецептор трансферрина 1 (TfR1), также известный как кластер дифференцировки 71 (CD71), представляет собой трансмембранный гликопротеин 2-го типа и обеспечивает транспорт железа через клеточную мембрану путем эндоцитоза [9, 10]. Железо необходимо для многих клеточных процессов, в том числе для синтеза ДНК и, соответственно, для клеточной пролиферации. Ввиду высокой пролиферативной активности клеток злокачественной опухоли отмечается повышенная экспрессия ими TfR1 [10–14].

Установлено, что внутриклеточное железо защищает клетки рака от воздействия естественных киллеров, а тяжелая цепь железодепонирующего белка ферритина ингибирует апоптоз [15, 16]. Также показано, что TfR1 опосредует передачу сигналов NF-κB в злокачественных клетках посредством взаимодействия с ингибитором комплекса киназы NF-κB, тем самым увеличивая выживаемость раковых клеток [17, 18].

Гиперэкспрессия трансферриновых рецепторов обнаружена при многих видах солидных опухолей, таких как рак почки, рак пищевода, холангиокарцинома, РМЖ, глиобластома [14, 18–23]. Вместе с тем некоторые исследования демонстрируют, что опухолевые клетки, слабо экспрессирующие рецепторы трансферрина или не имеющие их вовсе, также могут обладать преимуществом в развитии. Это показали M. Ohkuma и соавт. в своем исследовании на примере клеточной линии рака желудка: CD71-негативные клетки характеризовались повышенной способностью к миграции и инвазии [24]. Тем не менее существуют и другие наблюдения, в которых указывается, что экспрессия рецепторов трансферрина способствует развитию опухоли и отражает ее агрессивность. Так, экспрессирующие TfR1 клетки обнаружены среди радиорезистентной популяции при некоторых видах злокачественных опухолей (глиома, рак шейки матки) [25, 26]. При оценке отдаленных результатов лечения РМЖ выявлена ассоциация экспрессии трансферриновых рецепторов с ухудшением показателей выживаемости [27].

**Цель исследования** – проанализировать взаимосвязи TfR1 с клинико-морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками РМЖ.

**Материалы и методы**  
**Дизайн исследования**

Проведено ретроспективное когортное исследование.

**Критерии соответствия**

*Критерии включения:*

- первично-операбельный РМЖ;
- отсутствие лекарственного лечения в анамнезе;
- стадии I–IIIС.

**Участники (объекты) исследования**

Материалом для исследования послужили образцы первичной опухоли больных РМЖ. Всего в работу включены 82 пациентки с диагнозом РМЖ, которые прошли обследование и получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (Москва) в период 2002–2005 гг. Возраст больных варьировал от 27 до 77 лет (средний возраст 53,7±10,3 года). У 46% (n=38) пациенток репродуктивная функция была сохранна, 48% (n=39) женщин находились в состоянии менопаузы, 4% (n=3) – перименопаузы, 2% (n=2) – постменопаузы. Диагноз РМЖ установлен на основании клинических, рентгенологических и морфологических данных. Всем пациенткам выполнено хирургическое пособие: в объеме мастэктомии – 79,3% (n=65), резекции молочной железы – 20,7% (n=17). Лекарственное лечение в неoadъювантном режиме проведено у 37,8% (n=31) пациенток, в адъювантном режиме – 62,2% (n=51) больных. Лучевая терапия назначена в 45,1% (n=37), гормонотерапия – в 50,0% (n=41) случаев.

**Методы оценки целевых показателей**

*Распространенность опухолевого процесса* оценивали согласно клинической классификации и международной системе TNM (7-е издание). По стадиям больные распределились следующим образом:

- ПА-стадия – 5% (n=4);
- ПВ – 54% (n=44);
- ППА – 12% (n=10);
- ППВ – 21% (n=17);
- ППС – 8% (n=7).

Распределение больных в зависимости от *клинико-морфологических характеристик* РМЖ приведено в табл. 1. Как видно из представленных данных, у большинства больных опухоли соответствовали категории Т2 (72%, n=59), реже – Т4 (22%, n=18). В 2 (2,4%) случаях установлена Т1-стадия и еще у 3 (3,6%) пациенток диагностирована стадия Т3. Метастатическое поражение лимфатических узлов (N+) наблюдали в 95% (n=78) случаев. Число пораженных лимфатических узлов варьировало от N1 до N3. Чаще отмечалась категория N1 – 65,9% (n=54) случаев, реже – N2 (20,7%, n=17), а категория N3 зарегистрирована лишь в 8,5% (n=7) случаев. Преимущественно опухоли соответствовали G2-дифференцировке (76,5%, n=52). В большинстве случаев (67%, n=55) диагностирован инфильтративно-протоковый РМЖ. Инфильтративно-дольковый рак отмечен в 22% (n=18) случаев, другие виды (медуллярный, тубулярный, слизистый, сочетание долькового и протокового компонентов) – в 11,0% (n=9).

Опухоли в 34% (n=28) случаев являлись положительными по рецепторам эстрогенов (РЭ). Практически в аналогичном числе случаев наблюдалась экспрессия рецепторов прогестерона (РП; 35%, n=29).

*Иммунофенотипирование опухолей* выполнено в лаборатории иммунологии гемопоза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» методом иммунофлуоресценции. Приготовленные криостатные срезы помещали на предметные стекла и фиксировали в течение 10 мин ацетоном при температуре 4°C. Отмывали в среде 199 (рН 7,2–7,4), затем 30 мин инкубировали с моноклональными антителами. После отмывания наносили ФИТЦ-меченные F(ab)2-фрагменты антисыворотки. По окончании инкубации препараты отмывали и консервировали 50% раствором глицерина.

**Таблица 1. Распределение больных в зависимости от клинико-морфологических характеристик РМЖ**  
**Table 1. Patient distribution depending on the clinical and morphological characteristics of breast cancer**

Признак	Абс. (%)
<b>Размер первичной опухоли (Т)</b>	
T1	2 (2,4)
T2	59 (72)
T3	3 (3,6)
T4	18 (22)
<b>Статус лимфатических узлов (N)</b>	
N0	4 (4,9)
N1	54 (65,9)
N2	17 (20,7)
N3	7 (8,5)
<b>Степень дифференцировки (G)</b>	
G1	2 (2,9)
G2	52 (76,5)
G3	14 (20,6)
<b>Гистологический тип опухоли</b>	
Инфильтративно-протоковый	55 (67)
Инфильтративно-дольковый	18 (22)
Другие	9 (11)
<b>Экспрессия рецепторов стероидных гормонов</b>	
РЭ+	28 (34,1)
РЭ-	54 (65,9)
РП+	29 (35,4)
РП-	53 (64,6)

**Таблица 2. Результаты анализа взаимосвязей экспрессии трансферринового рецептора с размером опухоли**  
**Table 2. The results of the relationship analysis between transferrin receptor expression and tumor size**

Индекс Т	Экспрессия CD71, вид реакции, абс. (%)			Итого, абс. (%)
	Отрицательная	Мозаичная	Мономорфная	
T2	17 (29,3)	9 (15,5)	32 (55,2)	58 (100)
T4	3 (16,7)	2 (11,1)	13 (72,2)	18 (100)
Итого	20 (26,3)	11 (14,5)	45 (59,2)	76 (100)

p=0,26

Экспрессию антигенов опухолевыми клетками оценивали на люминесцентном микроскопе ZEISS (AXIOSKOP, Германия). Выполнена оценка экспрессии таких молекул, как панцитокератин, трансферриновый рецептор (CD71), молекула апоптоза (CD95), молекулы адгезии (CD54), молекулы интегринов (CD29), муциноподобного антигена (MUC1). Учет реакции проводили полуколичественным методом. Выделяли 3 типа реакций:

- мономорфная экспрессия – ≥80% опухолевых клеток несут антиген;
- мозаичная экспрессия – 10–80% антигенположительных опухолевых клеток;
- отрицательная реакция – отсутствие экспрессии изучаемого антигена или <10% антигенположительных клеток.

**Соответствие принципам этики**

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (от 09.09.2002). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Таблица 3. Взаимосвязь экспрессии трансферринового рецептора с экспрессией молекулы адгезии CD54, молекулы апоптоза CD95  
Table 3. Relationship between transferrin receptor expression and expression of adhesion molecule CD54, apoptosis molecule CD95

	Вид реакции, абс. (%)			p
	Отрицательная	Мозаичная	Мономорфная	
<b>Экспрессия CD54</b>				
CD71-	15 (78,9)	2 (10,5)	2 (10,5)	0,027
CD71+	27 (45,0)	13 (21,7)	20 (33,3)	
<b>Экспрессия CD95</b>				
CD71-	15 (75,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	0,042
CD71+	44 (72,1)	9 (14,8)	8 (13,1)	

Таблица 4. Результаты оценки связи экспрессии трансферринового рецептора с экспрессией MUC1, Pgp170, CD29  
Table 4. The results of evaluation of the relationship between transferrin receptor expression and MUC1, Pgp170, CD29 expression

Экспрессия CD71	Тип реакции, абс. (%)			p
	Отрицательная	Мозаичная	Мономорфная	
<b>MUC1</b>				
Отрицательная	1 (5,0)	6 (30,0)	13 (65,0)	0,534
Мономорфная	3 (4,9)	11 (18,0)	47 (77,0)	
<b>Pgp170</b>				
Отрицательная	12 (75,0)	1 (6,3)	3 (18,8)	0,349
Мозаичная	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	
Мономорфная	15 (55,6)	2 (7,4)	10 (37,0)	
<b>CD29</b>				
Отрицательная	0 (0,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	0,213
Мозаичная	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)	
Мономорфная	3 (14,3)	7 (33,3)	11 (52,4)	

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.21 (США). Осуществляли анализ корреляций по Пирсону, подсчет распределения частот по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и  $\chi^2$  по Пирсону). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Экспрессия трансферриновых рецепторов наблюдалась в подавляющем числе анализируемых образцов опухолей, что составило 64,4% ( $n=61$ ) всей выборки. При этом в 58,5% ( $n=48$ ) случаев опухоли характеризовались мономорфной экспрессией. Мозаичная экспрессия трансферринового рецептора установлена в 15,9% ( $n=13$ ) образцов.

Изучение степени выраженности экспрессии TfR1 в зависимости от возраста, стадии, размера первичной опухоли, статуса лимфатических узлов не продемонстрировало значимых различий. При этом следует отметить, что при размере первичной опухоли, соответствующем T4, мономорфная экспрессия TfR1 наблюдалась в 72,2% (13/18) образцов, тогда как при T2 – лишь в 55,2% (32/58). Данные представлены в табл. 2.

Аналогично отмечалось нарастание пропорции клеток мономорфно-экспрессирующих TfR1 при увеличении стадии опухолевого процесса. При стадии III доля TfR1-негативных клеток уменьшалась (рис. 1), однако признаки достоверно не связаны.

Изучение взаимосвязи экспрессии TfR1 с гистологическим видом опухоли не показало различий. И при дольковом, и при протоковом раке опухолевые клетки почти одинаково часто экспрессировали данный антиген. Наблюдалась в большей степени мономорфная реакция (рис. 2).

Рис. 1. Экспрессия трансферринового рецептора в зависимости от стадии РМЖ.  
Fig. 1. Transferrin receptor expression depending on the stage of breast cancer.

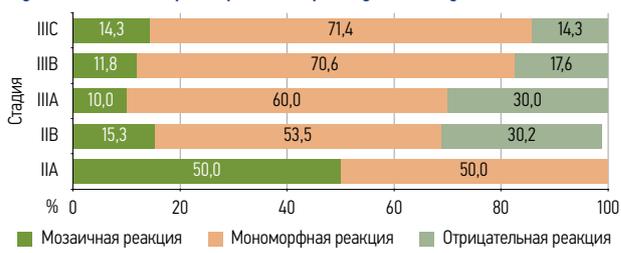
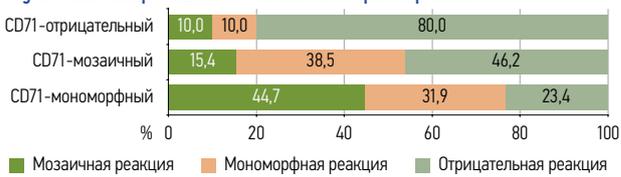


Рис. 2. Экспрессия трансферринового рецептора в зависимости от гистологического типа РМЖ.  
Fig. 2. Transferrin receptor expression depending on the histological type of breast cancer.



Рис. 3. Связь экспрессии CD54 и трансферринового рецептора.  
Fig. 3. Relationship of CD54 and transferrin receptor expression.



Не отмечено связи степени дифференцировки клеток РМЖ с выраженностью экспрессии TfR1. Статус рецепторов стероидных гормонов (РЭ и РП) также статистически значимо не связан с анализируемым признаком.

Изучение взаимосвязи экспрессии рецепторов трансферрина с другими иммунофенотипическими признаками позволило обнаружить несколько интересных закономерностей. Приведенные в табл. 3 данные свидетельствуют о том, что 2 маркера опухолевых клеток (CD95 и CD54) статистически значимо связаны с экспрессией TfR1. Следует отметить, что в целом по группе наблюдался низкий уровень экспрессии молекул CD95 и CD54, мономорфная реакция установлена в 26,8 и 15,9% случаев соответственно.

Итак, по мере нарастания пропорции TfR1-антигенпозитивных клеток (отсутствие экспрессии, рецептор присутствует на части клеток, мономорфная экспрессия на всех клетках) увеличивалась частота экспрессии молекулы адгезии CD54 (рис. 3). Это особенно хорошо видно при укрупненном анализе: с 10,5 до 33,3% (см. табл. 3). Установлена положительная корреляция средней силы по Пирсону ( $r=0,293$ ;  $p=0,008$ ).

Также интересны и достоверны данные, основанные на экспрессии рецептора апоптоза CD95. В группе опухолей с мономорфной экспрессией рецептора трансферрина уменьшалась частота CD95-антигенпозитивных наблюдений (с 25,0 до 13%;  $p=0,042$ ). Эти результаты свидетельствуют, что пул клеток, экспрессирующий трансферриновые рецепторы, характеризуется довольно выраженной экспрессией молекул адгезии и одновременно низким уровнем экспрессии молекул апоптоза. Наши результаты согласуются с данными литературы [27].

Статистически значимой взаимосвязи с другими иммунофенотипическими признаками нами не зафиксировано (табл. 4). Наблюдалось, что мембранный белок MUC1, который мономорфно экспрессировался на большинстве опухолевых клеток всей группы (74,4%), что вполне согласуется с данными литературы, несколько чаще представлен на CD71-антигенпозитивных клетках (см. табл. 4). Этот муци-

новый белок участвует в процессах, которые приводят к увеличению инвазивного потенциала клеток [28]. Кроме того, он действует в качестве регулятора экспрессии, стабильности и активности HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1-alpha – фактор, индуцируемый гипоксией), который, как известно, регулирует продукцию гликолитических ферментов, необходимых для пролиферирующих клеток [29]. Учитывая это, вполне закономерно выражена экспрессия данного белка на клетках РМЖ и особенно в популяции клеток, гиперэкспрессирующих трансферриновый рецептор, как наиболее пролиферативно активного пула. Дополнительно хотелось бы отметить, что CD71-позитивная популяция клеток рака, по данным исследований, демонстрирует устойчивость к лучевому воздействию [30, 31]. Таким образом, хотя связь признаков и недостоверна, избыточная экспрессия этого антигена в сочетании с MUC1, вероятно, объясняет частое развитие метастазов при РМЖ.

В отношении антигена Pgp170, который в анализируемых образцах представлен лишь в 27,5% случаев мономорфно, установлены схожие с экспрессией MUC1 результаты анализа (см. табл. 4). При CD71 мономорфно экспрессирующих опухолях частота его экспрессии увеличивалась с 18,8 до 37,0%.

Что касается молекулы интегрина CD29, то частота ее мономорфной экспрессии снижалась с нарастанием интенсивности экспрессии трансферринового рецептора. В целом по группе она представлена мозаичной (38,7%) и мономорфной (51,6%) реакциями. Утрата молекул интегрина при мономорфной экспрессии трансферринового рецептора, возможно, характеризует пул менее дифференцированных клеток РМЖ. В одном из исследований установлено, что при нарастании уровней экспрессии молекулы интегрина CD29 на опухолевых клетках снижалась их чувствительность к химиотерапии [28]. А.А. Субботина и соавт. сообщают, что случаев с выраженным эффектом неoadъювантной терапии при мономорфной экспрессии CD29 ими практически не наблюдалось. По их мнению, полученные данные отражают высокую дифференцировку клеток опухоли [28].

## Заключение

По результатам анализа уровня экспрессии Tfr1 при РМЖ установлены его взаимосвязи с иммунофенотипическими особенностями опухоли. Это касается таких антигенов, как CD54 и CD95. По мере нарастания пропорции клеток, которые несут Tfr1, увеличивается частота экспрессии

молекулы адгезии CD54. При этом в группе с мономорфной экспрессией рецепторов трансферрина уменьшается частота молекулы апоптоза CD95 опухолевых клеток. Таким образом, складывается следующая картина: клетки РМЖ исследуемой группы экспрессируют Tfr1 и характеризуются довольно выраженной экспрессией молекул адгезии, а также MUC1, что одновременно сопровождается низким уровнем экспрессии молекул апоптоза.

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

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

**Вклад авторов.** Е.Н. Шолохова – получение и анализ данных; С.В. Чулкова – написание текста рукописи, анализ данных, перевод, оформление рукописи; Н.Н. Тупицын – дизайн исследования, анализ данных, анализ рукописи; И.В. Поддубная, И.С. Стилиди – анализ рукописи.

**Authors' contribution.** E.N. Sholokhova – data acquisition and analysis; S.V. Chulkova – manuscript writing, data analysis, translation, manuscript style; N.N. Tupitsyn – study design, data analysis, manuscript review; I.V. Poddubnaya, I.S. Stylydi – manuscript review.

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (от 09.09.2002). Одобрение и процедура проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the Ethics Committee at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology (dated 09.09.2002). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Cancer Statistics 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Accessed: 24.08.2022.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660
- Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM, Kazkaz GA. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(3):467–76. DOI:10.1007/s10549-014-3185-2
- Рябчиков Д.А., Абдуллаева Э.И., Дудина И.А., и др. Роль микро-РНК в канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2018;18(2):5 [Ryabchikov DA, Abdullaeva EI, Dudina IA, et al. The role of micro-RNA in cancerogenesis and breast cancer prognosis. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2018;18(2):5 (in Russian)].
- Sinn BV, Weber, KE, Schmitt WD, et al. Human leucocyte antigen class I in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: association with response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):142. DOI:10.1186/s13058-019-1231-z
- Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А., и др. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018;17(1):53–7 [Ryabchikov DA, Beznos OA, Dudina IA, et al. Disseminated tumor cells of luminal breast cancer patients. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(1):53–7 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
- Титов К.С., Казаков А.М., Барышникова М.А., и др. Некоторые молекулярные и иммунологические факторы прогноза трижды негативного рака молочной железы. *Онкогинекология*. 2019;4(32):26–34 [Titov KS, Kazakov AM, Baryshnikova MA, et al. Some molecular and immunologic prognostic factors of triple negative breast cancer. *Oncogynecology*. 2019;4(32):26–34 (in Russian)]. DOI:10.52313/22278710\_2019\_4\_26
- Талипов О.А., Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., и др. Метилирование генов супрессорных микроРНК при раке молочной железы. *Онкогинекология*. 2020;2(34):14–22 [Talipov OA, Ryabchikov DA, Tchulkova SV. Methylation of suppressor microRNA genes in breast cancer. *Oncogynecology*. 2020;2(34):14–22 (in Russian)]. DOI:10.52313/22278710\_2020\_2\_14
- Cheng Y, Zak O, Aisen P, et al. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex. *Cell*. 2004;116(4):565–76. DOI:10.1016/S0092-8674(04)00130-8
- Eckenroth BE, Steere AN, Chasteen ND, et al. How the binding of human transferrin primes the transferrin receptor potentiating iron release at endosomal pH. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(32):13089–94. DOI:10.1073/pnas.1105786108
- Daniels TR, Delgado T, Rodriguez JA, et al. The transferrin receptor part I: biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer. *Clin Immunol*. 2006;121(2):144–58. DOI:10.1016/j.clim.2006.06.010

12. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419. DOI:10.1126/science.1260419
13. Shen Y, Li X, Dong D, et al. Transferrin receptor 1 in cancer: a new sight for cancer therapy. *Am J Cancer Res*. 2018;8(6):916-31.
14. Basuli D, Tesfay L, Deng Z, et al. Iron addiction: a novel therapeutic target in ovarian cancer. *Oncogene*. 2017;36(29):4089-99. DOI:10.1038/onc.2017.11
15. Habashy HO, Powe DG, Staka CM, et al. Transferrin receptor (CD71) is a marker of poor prognosis in breast cancer and can predict response to tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(2):283. DOI:10.1007/s10549-009-0345-x
16. Jiang XP, Elliott RL. Decreased iron in cancer cells and their microenvironment improves cytolysis of breast cancer cells by natural killer cells. *Anticancer Res*. 2017;37(5):2297-305. DOI:10.21873/anticancer.11567
17. Pham CG, Bubic C, Zazzeroni F, et al. Ferritin heavy chain upregulation by NF-kB inhibits TNF $\alpha$ -induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species. *Cell*. 2004;119(4):529-42. DOI:10.1016/j.cell.2004.10.017
18. Kenneth NS, Mudie S, Naron S, Rocha S. Tfr1 interacts with the IKK complex and is involved in IKK-NF-kB signalling. *Biochem J*. 2013;449(1):275-84. DOI:10.1042/BJ20120625
19. Greene CJ, Attwood K, Sharma NJ, et al. Transferrin receptor 1 upregulation in primary tumor and downregulation in benign kidney is associated with progression and mortality in renal cell carcinoma patients. *Oncotarget*. 2017;8(63):107052-75. DOI:10.18632/oncotarget.22323
20. Jammongkan W, Thanan R, Techasen A, et al. Upregulation of transferrin receptor-1 induces cholangiocarcinoma progression via induction of labile iron pool. *Tumour Biol*. 2017;39(7):1010428317717655. DOI:10.1177/1010428317717655
21. Chan KT, Choi MY, Lai KK, et al. Overexpression of transferrin receptor CD71 and its tumorigenic properties in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2014;31(3):1296-304. DOI:10.3892/or.2014.2981
22. Rosager AM, Sorensen MD, Dahlrot RH, et al. Transferrin receptor-1 and ferritin heavy and light chains in astrocytic brain tumors: Expression and prognostic value. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182954. DOI:10.1371/journal.pone.0182954
23. Бершвили А.И., Тупицын Н.Н., Лактионов К.П. Иммунофенотипическая характеристика отечно-инфильтративной формы рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009;(3-4):15-9 [Berishvili AI, Tupitsyn NN, Laktionov KP. Immunophenotypic characteristics of inflammatory breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2009;(3-4):15-9 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2009-0-3-4-15-19
24. Ohkuma M, Haraguchi N, Ishii H, et al. Absence of CD71 transferrin receptor characterizes human gastric adenocarcinoma stem cells. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1357-64. DOI:10.1245/s10434-011-1739-7
25. Leung TH, Tang HW, Siu MK, et al. CD71+ Population Enriched by HPV-E6 Protein Promotes Cancer Aggressiveness and Radioresistance in Cervical Cancer Cells. *Mol Cancer Res*. 2019;17(9):1867-80. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-19-0068
26. Kang MK, Hur BI, Ko MH, et al. Potential identity of multi-potential cancer stem-like subpopulation after radiation of cultured brain glioma. *BMC Neurosci*. 2008;9:15. DOI:10.1186/1471-2202-9-15
27. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования в диагностике и прогнозе рака молочной железы. *Иммунология гемопоза*. 2009;1(9):8-52 [Artamonova EV. The role of tumor cell immunophenotyping in the diagnosis and prognosis of breast cancer. *Haematopoiesis Immunology*. 2009;1(9):8-52 (in Russian)].
28. Субботина А.А., Летягин В.П., Тупицын Н.Н., и др. Анализ результатов неoadъювантного лечения больных с учетом иммунофенотипических особенностей рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2008;(4):31-4 [Subbotina AA, Letyagin VP, Tupitsyn NN, et al. Analysis of the results of neoadjuvant treatment in patients with consideration for the immunophenotypical features of breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2008;(4):31-4 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2008-0-4-31-34
29. Chen JQ, Russo J. Dysregulation of glucose transport, glycolysis, TCA cycle and glutaminolysis by oncogenes and tumor suppressors in cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(2):370-84. DOI:10.1016/j.bbcan.2012.06.004
30. Riganti C, Gazzano E, Polimeni M, et al. The pentose phosphate pathway: an antioxidant defense and a crossroad in tumor cell fate. *Free Radic Biol Med*. 2012;53(3):421-36. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.006
31. Kang MK, Hur BI, Ko MH, Kim CH, Cha SH, Kang SK. Potential identity of multi-potential cancer stem-like subpopulation after radiation of cultured brain glioma. *BMC Neurosci*. 2008;9:15

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022

# Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты

М.И. Савельева<sup>✉1</sup>, Е.О. Голубенко<sup>2</sup>, Ж.А. Созаева<sup>1</sup>, И.В. Поддубная<sup>1</sup>, В.В. Коренная<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>АНО «Центр иммунологии и репродукции», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Препаратом выбора при терапии ER-позитивного рака молочной железы (РМЖ) для перименопаузальных женщин и одной из опций эндокринотерапии для больных в менопаузе является тамоксифен. На фармакологический ответ тамоксифена может влиять активность ферментов цитохрома P450 (CYP) и транспортеров Р-гликопротеина (Pg), а кодирующие их гены обладают широким полиморфизмом, влияя на уровень концентрации активных метаболитов в сыворотке. В данной статье представлены общие результаты проспективного исследования «Популяционное исследование клинического значения генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы» у пациенток с РМЖ, радикально пролеченных и получавших эндокринотерапию тамоксифеном в адьювантном режиме амбулаторно в период 2018–2019 гг., одобренного Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО.

**Цель.** Провести анализ клинических проявлений осложнений эндокринотерапии тамоксифеном в адьювантном режиме и оценить взаимосвязи носительства генетических полиморфизмов генов, кодирующих ферменты цитохромной системы P450 и белки-транспортеры лекарственных средств, с развитием нежелательных явлений у пациенток с РМЖ.

**Материалы и методы.** Женщины (n=104) с люминальным РМЖ I–III стадии, принимающие тамоксифен в адьювантном режиме, исследованы на наличие полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP2C*, *CYP3A*: *CYP2D6\*4*, *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, а также полиморфного маркера гена *ABCB1* (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина Р. Аллельные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО. Материал исследования – буккальный эпителий (двукратный забор), взятый после подписания информированного согласия.

**Результаты.** В результате ассоциативного анализа показана их связь с развитием нежелательных лекарственных реакций тамоксифена, свидетельствующая о клинической значимости различных генетических полиморфизмов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* и *ABCB1*.

**Заключение.** С имплементацией генетического тестирования исследованных полиморфизмов в рутинную клиническую практику онкологов, назначающих тамоксифен, и гинекологов, наблюдающих амбулаторно пациенток с РМЖ, получающих эндокринотерапию в адьювантном режиме, появится возможность более эффективной и безопасной фармакотерапии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тамоксифен, фармакогенетика, цитохромы P450, транспортеры Р-гликопротеина, полиморфизм

**Для цитирования:** Савельева М.И., Голубенко Е.О., Созаева Ж.А., Поддубная И.В., Коренная В.В. Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты. Современная Онкология. 2022;24(3):361–367.

DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201783

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

Тамоксифен (ТАМ) и его метаболиты конкурируют с эндогенным эстрогеном за связывание с рецептором эстрогена (ER). Обычная доза ТАМ подавляет эстрогензависимый рост опухолевых клеток и снижает риск рецидива среди пациенток с ранней стадией рака молочной железы (РМЖ) почти наполовину [1]. ТАМ остается основным методом эндокринной терапии для ERα+ РМЖ у пациенток в перименопаузе и возможной опцией адьювантной эндокринотерапии у пациенток в менопаузе [2, 3]. Оптимальный метаболизм ТАМ, вероятно, не является необходимым для достижения устойчивых концентраций, превышающих концентрации эндогенного эстрогена в конкуренции за связывание с ER [1]. Тем не менее существует вероятность того, что женщины со сниженной метаболической способностью получат меньше, чем полный эффект от применения ТАМ в адьювантной терапии в стандартной дозе, что

является предметом постоянных споров в научной литературе [1, 4].

В процессе I фазы метаболизма ТАМ его 4-гидроксилированные метаболиты (эндоксифен и другие) связываются с ER в 100 раз более активно, чем материнское соединение и его деметилованный метаболит. У женщин, которые являются носителями двух неактивных или с пониженной функцией аллелей *CYP2D6*, снижены концентрации эндоксифена [5, 6]. Поэтому полиморфным вариантам *CYP2D6* уделялось наибольшее внимание в клинико-эпидемиологических исследованиях взаимодействия генов и лекарств, которые могут снизить эффективность ТАМ [1, 4, 7]. Несколько ферментов катализируют большинство этапов метаболического пути, и несколько путей представлены одними и теми же метаболитами, поэтому сосредоточение внимания на одном ферменте вряд ли сможет отразить всю важность метаболизма для достижения оптимального от-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN-код: 2434-6458

Голубенко Екатерина Олеговна – врач – акушер-гинеколог Центра иммунологии и репродукции. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Созаева Жанна Алимовна – мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5166-7903; SPIN-код: 4138-4466

<sup>✉</sup>Marina I. Savelyeva – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN code: 2434-6458

Ekaterina O. Golubenko – Obstetrician-Gynecologist, Center for Immunology and Reproduction. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Zhannet A. Sozaeva – Res. Assist., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5166-7903; SPIN code: 4138-4466

# Analysis of the complications of endocrine therapy with tamoxifen in breast cancer: clinical and pharmacogenetic aspects. Prospective pharmacogenetic cohort study

Marina I. Savelyeva<sup>✉1</sup>, Ekaterina O. Golubenko<sup>2</sup>, Zhannet A. Sozaeva<sup>1</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>1</sup>, Vera V. Korennaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Center for Immunology and Reproduction, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Tamoxifen is the drug of choice in ER-positive breast cancer (BC) therapy for perimenopausal women and one of the endocrine therapy options for menopausal patients. The pharmacological effect of tamoxifen can be influenced by the activity of cytochrome P450 (CYP) enzymes and P-glycoprotein transporters (Pg), and the genes encoding them have broad polymorphism, affecting serum concentrations of active metabolites. This article presents the overall results of a prospective population-based study of the clinical significance of genetic polymorphism of tamoxifen metabolic enzymes and transporters in breast cancer patients after radical treatment receiving adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in outpatient settings during 2018–2019. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

**Aim.** To analyze the clinical presentation of endocrine therapy with tamoxifen in the adjuvant regimen and to assess the association of polymorphisms of genes encoding cytochrome P450 enzymes and drug transporter proteins with adverse events in BC patients.

**Materials and methods.** One hundred and four women with stage I–III luminal breast cancer receiving adjuvant tamoxifen were examined for the presence of *CYP2D6*, *CYP2C*, and the following *CYP3A* gene polymorphisms: *CYP2D6\*4*, *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, as well as the *ABCB1* gene polymorphic marker (C3435T) encoding the P-glycoprotein. The allelic variants were identified using the real-time polymerase chain reaction; the test was performed in the Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. The study material was buccal epithelium (double sampling) taken after informed consent signing.

**Results.** Association analysis showed the association of different genetic polymorphisms of *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, and *ABCB1* with tamoxifen adverse drug reactions, indicating the clinical significance of these polymorphisms.

**Conclusion.** With the implementation of genetic testing of the studied polymorphisms into the routine clinical practice of oncologists prescribing tamoxifen and gynecologists involved in the follow-up of breast cancer patients receiving endocrine therapy in the adjuvant mode, there will be an opportunity for more effective and safer pharmacotherapy.

**Keywords:** breast cancer, tamoxifen, pharmacogenetics, cytochrome P450, P-glycoprotein transporter, polymorphism

**For citation:** Savelyeva MI, Golubenko EO, Sozaeva ZA, Poddubnaya IV, Korennaya VV. Analysis of the complications of endocrine therapy with tamoxifen in breast cancer: clinical and pharmacogenetic aspects. Prospective pharmacogenetic cohort study. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):361–367. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201783

вета на ТАМ. Впервые комплексный генетический анализ осуществлен в исследовании, проведенном в Дании и опубликованном T. Ahern и соавт. в 2020 г. [8]. Оно объединило результаты двух исследований: когортного исследования, включавшего 5959 пациенток в пременопаузе с нематастатическим РМЖ, из которых в 938 случаях возникли рецидивы, а также исследования «случай–контроль», включавшего 541 случай рецидива в когорте преимущественно пациенток с РМЖ в постменопаузе. Собраны фиксированные в формалине парафиновые блоки опухолей и генотипировано 32 аллельных варианта в 15 генах, участвующих в метаболизме I (CYP: 1A1, 2B6, 2C19, 2C9, 2D6, 3A, 3A5) и II (SULT: 1A1, 1E1; UGT: 2B7, 2B10, 2B15) фаз или транспорте (ABC: B1, C2, G2) ТАМ, и оценено их комплексное влияние на клиническую эффективность в виде риска рецидива РМЖ. По результатам исследования ни один отдельный вариант заметно не связан с риском рецидива в обеих исследуемых популяциях. И оба исследования продемонстрировали слабые доказательства важности метаболизма I фазы для эффективности адъювантной терапии ТАМ [8].

Несмотря на противоречивость опубликованных в литературе данных, интерес к изучению влияния генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность эндокринотерапии РМЖ не ослабевает, так как индивидуальные различия в метаболизме ТАМ и активности его белков-транспортеров способствуют изменению концентрации его активных метаболитов в плазме, что не вызывает сомнений у большинства авторов, занимающихся данной проблемой.

В данной статье представлены общие результаты проспективного исследования «Популяционное исследование клинического значения генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы» у пациенток с РМЖ, радикально пролеченных и получавших эндокринотерапию ТАМ в адъювантном режиме амбулаторно в период 2018–2019 гг., одобренного Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО.

**Цель исследования** – провести анализ клинических проявлений осложнений эндокринотерапии ТАМ в адъювантном режиме и оценить взаимосвязи носительства генетических полиморфизмов генов, кодирующих ферменты

## Информация об авторах / Information about the authors

**Пoddubnaya Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN-код: 1146-9889

**Коренная Вера Вячеславовна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

**Irina V. Poddubnaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN code: 1146-9889

**Vera V. Korennaya** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

цитохромной системы P450 и белки-транспортёры лекарственных средств, с развитием нежелательных явлений (НЯ) у пациенток с РМЖ.

**Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность и структуру НЯ при эндокринотерапии ТАМ у женщин с РМЖ.

2. Исследовать распространенность носительства полиморфизмов генов ферментов метаболизма (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5) и транспортёров (ABCB1 Р-гликопротеина) ТАМ у женщин с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии в адъювантном режиме.

3. Выявить ассоциации между носительством полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, ABCB1 и развитием НЯ при эндокринотерапии ТАМ в адъювантном режиме у женщин с РМЖ.

**Гипотеза:** генетические полиморфизмы ферментов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5 и белка-транспортёра ABCB1 Р-гликопротеина играют роль в развитии побочных эффектов терапии ТАМ.

**Материалы и методы**

Сто четыре женщины (демографические данные представлены в табл. 1) с люминальным РМЖ I–III стадии, принимающие ТАМ в адъювантном режиме, исследованы на наличие полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C, CYP3A: CYP2D6\*4, CYP3A5\*3, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, а также полиморфного маркера гена ABCB1 (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина Р. Аллельные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО. Материал исследования – биологический эпителий (двукратный забор), взятый после подписания информированного согласия. В качестве источников медицинской информации использовались данные анамнеза и выписки из историй болезни, на основании которых заполнялись специально созданные нами анкеты. Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №1 от 17.01.2017).

При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде средней арифметической (M) со стандартным отклонением (±SD) и 95% доверительным интервалом (ДИ), а при ненормальном распределении – в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75% Q). Межгрупповые различия оценивались при нормальном распределении при помощи t-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением χ² Пирсона либо точного теста Фишера. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости принимали p<0,05.

**Результаты**

Для общей оценки НЯ на фоне приема ТАМ у женщин с РМЖ нами проведен анализ их распространенности в изучаемой выборке (рис. 1). Наиболее частыми НЯ оказались приливы, которые по степени выраженности разделялись на умеренные (43,3%) и сильные/очень сильные (24,0%). Далее по убыванию отмечались астения, боли в костях, гиперплазия эндометрия, диспепсия, аномальные маточные кровотечения (АМК), полипы эндометрия (ПЭ), а также тромбозы.

Согласно полученным данным клинические проявления НЯ на фоне приема ТАМ можно условно разделить на системные и локальные. К системным проявлениям отнесли приливы, астению, боли в костях диспепсию и тромбозы, а к локальным – проявления со стороны гинекологической сферы, а именно гиперплазию эндометрия, АМК и ПЭ. Причем

**Таблица 1.** Обобщенные демографические, клинические (гинекологический статус, статус эндометрия, мутационный статус, статус опухоли, методы проведенного лечения, исходы заболевания) и анамнестические (прием ТАМ и НЯ на терапии ТАМ) данные исследуемой группы пациенток (n=104)  
**Table 1.** Overall demographic and clinical data (gynecological status, endometrial status, mutational status, tumor status, treatment, outcome), and medical history (tamoxifen use and adverse events on tamoxifen therapy) of the study patients (n=104)

Показатель, единицы измерения	Значение
<b>Общедемографические данные</b>	
Возраст, M±SD, (95% ДИ)	46,5±7,95 (44,9–48,1)
Индекс массы тела, кг/м², Me (Q1–Q3)	23,7 (21,7–27,3)
Набор массы, кг, Me (Q1–Q3)	0 (0–5)
Набор массы, абс. (%)	33 (31,7)
Снижение массы, кг, Me (Q1–Q3)	0 (0–0)
Снижение массы, абс. (%)	5 (4,8)
<b>Гинекологический статус</b>	
Менархе, Me (Q1–Q3)	13 (12–14)
Количество беременностей, Me (Q1–Q3)	2 (1–3,5)
Количество родов, Me (Q1–Q3)	1 (1–2)
Количество выкидышей, Me (Q1–Q3)	0 (0–0)
Наличие выкидыша в анамнезе, абс. (%)	20 (19,2)
Количество абортов, Me (Q1–Q3)	0 (0–2)
Наличие аборта в анамнезе, абс. (%)	50 (48,1)
Осложнения, абс. (%)	0 (0)
АМК, абс. (%)	13 (12,5)
Прием гозерелина, абс. (%)	67 (64,4)
Менопауза, абс. (%)	47 (45,2)
<b>Статус эндометрия</b>	
M-эхо, Me (Q1–Q3)	5 (3–7)
Гиперплазия эндометрия, абс. (%)	21 (20,2)
ПЭ, абс. (%)	13 (12,5)
<b>Мутационный статус</b>	
BRCA 1, абс. (%)	5 (4,8)
BRCA 2, абс. (%)	5 (4,8)
CHEK 2, абс. (%)	9 (8,7)
BRCA 1, 2, абс. (%)	1 (1)
BRCA 1 и CHEK 2, абс. (%)	2 (1,9)
BRCA 2 и CHEK 2, абс. (%)	2 (1,9)
Ki 67, Me (Q1–Q3)	25 (15–40)
<b>TNM</b>	
T, Me (Q1–Q3)	2 (1–2)
N, Me (Q1–Q3)	0 (0–1)
M, Me (Q1–Q3)	0 (0–0)
Tis, абс. (%)	1 (0,9)
T1, абс. (%)	46 (44,2)
T2, абс. (%)	45 (43,3)
T3, абс. (%)	6 (5,8)
T4, абс. (%)	6 (5,8)
N0, абс. (%)	55 (52,9)
N1, абс. (%)	36 (34,6)
N2, абс. (%)	5 (4,8)
N3, абс. (%)	8 (7,7)
Mx, абс. (%)	2 (1,6)
M0, абс. (%)	118 (98,3)
M1, абс. (%)	0 (0)

Таблица 1. Обобщенные демографические, клинические (гинекологический статус, статус эндометрия, мутационный статус, статус опухоли, методы проведенного лечения, исходы заболевания) и анамнестические (прием ТАМ и НЯ на терапии ТАМ) данные исследуемой группы пациенток (n=104). Окончание Table 1. Overall demographic and clinical data (gynecological status, endometrial status, mutational status, tumor status, treatment, outcome), and medical history (tamoxifen use and adverse events on tamoxifen therapy) of the study patients (n=104). The ending

Показатель, единицы измерения	Значение
<b>Методы проведенного лечения, абс. (%)</b>	
Хирургическое лечение	101 (97,1)
Лучевая терапия	72 (69,2)
Химиотерапия	76 (73,1)
<b>Исходы лечения, абс. (%)</b>	
Без прогрессирования	102 (98,1)
Прогрессирование	2 (1,9)
<b>Прием ТАМ</b>	
Длительность приема ТАМ, Ме (Q1–Q3), дней	335 (144,5–627)
Перерыв приема ТАМ, абс. (%)	2 (1,9)
<b>НЯ на терапии ТАМ, абс. (%)</b>	
Прекращение/нерегулярность менструаций	42 (40,4)
Приливы	70 (67,3)
Приливы умеренные	45 (43,3)
Приливы сильные/очень сильные	25 (24)
Боли в костях	37 (35,6)
Диспепсия	17 (16,3)
Астения	42 (40,4)
Тромбозы	2 (1,9)

выяснилось, что системные проявления не столь значительно преобладают над локальными ( $\Delta 9,6\%$ ).

Следует отметить, что среди всех зарегистрированных НЯ патологические состояния со стороны гинекологической сферы, а именно гиперплазия эндометрия (20,2%), АМК (12,5%) и ПЭ (12,5%), в сумме составляют 45,2% и, соответственно, требуют обращения к врачу-гинекологу для регулярного гинекологического осмотра с целью профилактики и своевременного лечения.

Более подробный анализ пациенток в подгруппах по принципу наличия или отсутствия НЯ на ТАМ показал, что подгруппа пациенток с гиперплазией эндометрия статистически значимо чаще имела проявления АМК (52,4 и 2,4% соответственно;  $p=0,011$ ) и чаще страдала от астении (66,7 и 33,7% соответственно;  $p=0,011$ ), чем подгруппа пациенток без гиперплазии эндометрия. С другой стороны у пациенток с АМК статистически значимо чаще выявлялась гиперплазия эндометрия (84,6 и 11% соответственно;  $p<0,001$ ), они чаще страдали от сильных или очень сильных приливов (53,8 и 19,8% соответственно;  $p=0,013$ ) и чаще имели проявления астении (69,2 и 36,3% соответственно;  $p=0,034$ ), чем пациентки без АМК. А в подгруппе пациенток с ПЭ отмечалось значимо большее снижение массы тела ( $p<0,001$ ).

Результаты генетического тестирования в виде оценки носительства генетических полиморфизмов ферментов биотрансформации и транспортеров в изучаемой выборке в обобщенном виде представлены на рис. 2.

В исследуемой выборке преобладали следующие аллельные варианты: *TT* гена *ABCB1* (*C3435T*), *GG* полиморфизма гена *CYP2C19\*2* (*681G>A*), *GG* полиморфизма гена *CYP2C\*3* (*636G>A*), *GG* полиморфизма гена *CYP2D6\_4* (*G1846A*), *CC* полиморфизма гена *CYP2C9\*2* (*C430T*), *AA* полиморфизма гена *CYP2C9\*3* (*A1075C*) и *GG* полиморфизма гена *CYP3A5* (*A6986G*).

Рис. 1. Распространенность НЯ на фоне приема ТАМ. Fig. 1. Adverse events rate during tamoxifen therapy.

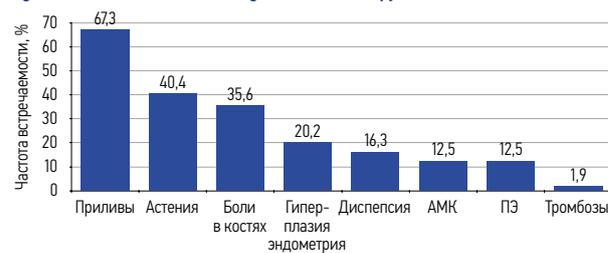
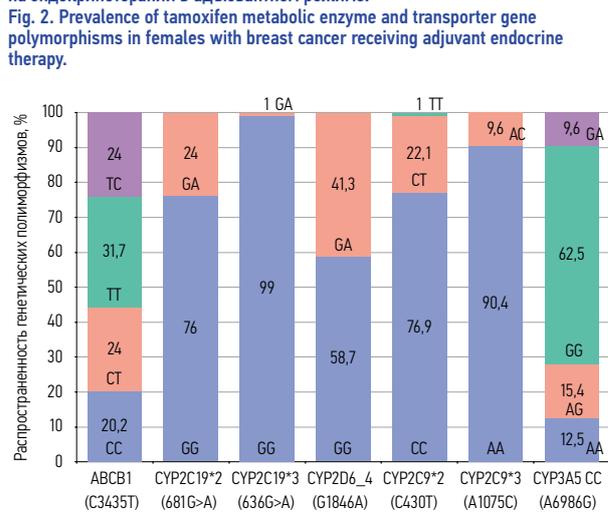


Рис. 2. Распространенность носительства полиморфизмов генов ферментов метаболизма и транспортеров ТАМ у женщин с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии в адъювантном режиме. Fig. 2. Prevalence of tamoxifen metabolic enzyme and transporter gene polymorphisms in females with breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy.



Далее проведен анализ полученных данных генетического тестирования в зависимости от наличия или отсутствия НЯ на ТАМ, обобщенные результаты которых представлены в табл. 2.

Данные нашего исследования, полученные при сравнении подгрупп пациенток с НЯ, показали, что у пациенток с приливами (68,6 и 38,2% соответственно;  $p=0,003$ ), болями в костях (73 и 50,7% соответственно;  $p=0,028$ ), а также с диспепсией (82,4 и 54% соответственно;  $p=0,034$ ) значимо чаще встречался аллель *GG* гена *CYP2D6\*4* (*G1846A*), характерный для фенотипа «быстрых метаболизаторов», и значимо реже – гетерозиготный вариант аллеля *GA* данного гена, характерный для фенотипа «промежуточного метаболизатора», что в дальнейшем может существенно повлиять на исходы лечения. Пациенток с аллельным вариантом *AA* гена *CYP2D6\*4* (*G1846A*), характерного для фенотипа «медленных метаболизаторов», в нашем исследовании не обнаружено. Полученные данные согласуются с результатами работы W. Irvin и соавт., продемонстрировавшей более высокие уровни концентрации эндаксофена в начале исследования в группе экстенсивных (или быстрых) метаболизаторов, чем в группах промежуточных и медленных метаболизаторов ( $p<0,001$ ), что потребовало увеличения дозы ТАМ в 2 раза (с 20 до 40 мг) в группах промежуточных и медленных метаболизаторов для достижения терапевтического уровня концентрации основного метаболита [5]. Важность фармакогенетического тестирования по *CYP2D6\*4* (*G1846A*) продемонстрирована в исследовании ABCSG8, в котором пациентки с 2 медленными аллелями и с 1 медленным аллелем имели достоверно более высокую вероятность неблагоприятного исхода в течение 5 лет, чем участницы с 2 нормальными аллелями [9]. Исследование W. Schroth и соавт. показало значительно более высокий риск рецидивирования у гетерозиготных экстенсивных и промежуточных метаболизаторов, а также у медленных метаболизаторов по сравнению с

Таблица 2. Обобщенные данные по нежелательным лекарственным явлениям на фоне эндокринотерапии TAM в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования  
 Table 2. Summary of adverse events during endocrine therapy with tamoxifen by the results of pharmacogenetic testing

НЖ/лен, абс. (%)	ABCВ1 (С3435Т)				СУР2С19*2 (681G>A)				СУР2С19*3 (636G>A)				СУР2D6_4 (G1846A)				СУР2С9*2 (С430Т)				СУР2С9*3 (A1075C)				СУР3A5 СС (A6986G)						
	СС	СТ	ТТ	ТС	GG	GA	GA	GA	GG	GA	GA	GA	GG	GA	CC	CT	TT	AA	AC	AA	AG	AA	AG	AA	AG	AA	AG	AA	AG	AA	AG
Всего	21 (20,2)	25 (24)	33 (31,7)	25 (24)	79 (76)	25 (24)	25 (24)	103 (99)	1 (1)	43 (41,3)	61 (58,7)	43 (41,3)	80 (76,9)	23 (22,1)	1 (1)	94 (90,4)	10 (9,6)	13 (12,5)	16 (15,4)	65 (62,5)	10 (9,6)	65 (62,5)	10 (9,6)	65 (62,5)	10 (9,6)	65 (62,5)	10 (9,6)	65 (62,5)	10 (9,6)	65 (62,5)	
Приливы	Есть 18 (25)	18 (25)	25 (34,7)	11 (15,3)	56 (77,8)	16 (22,2)	15 (31,3)	46 (95,8)	0 (0)	22 (30,6)	50 (69,4)	22 (30,6)	54 (75)	17 (23,6)	1 (1,4)	67 (93,1)	5 (6,9)	9 (12,5)	13 (18,1)	43 (59,7)	7 (9,7)	43 (59,7)	7 (9,7)	43 (59,7)	7 (9,7)	43 (59,7)	7 (9,7)	43 (59,7)	7 (9,7)	43 (59,7)	
	Нет 7 (14,6)	7 (14,6)	12 (25)	22 (45,8)	33 (68,8)	15 (31,3)	15 (31,3)	46 (95,8)	2 (4,2)	32 (66,7)	16 (33,3)	32 (66,7)	38 (79,2)	10 (20,8)	0 (0)	41 (85,4)	7 (14,6)	4 (8,3)	3 (6,3)	37 (77,1)	4 (8,3)	37 (77,1)	4 (8,3)	37 (77,1)	4 (8,3)	37 (77,1)	4 (8,3)	37 (77,1)	4 (8,3)	37 (77,1)	
<i>p</i>	0,169	0,169	0,259	<0,001*	0,268	0,268	0,158	0,158	<0,001*	0,002*	0,002*	0,597	0,721	1,000	0,218	0,218	0,560	0,098	0,048*	1,000	0,048*	1,000	0,048*	1,000	0,048*	1,000	0,048*	1,000	0,048*	1,000	
Боли в костях	Есть 7 (17,5)	13 (32,5)	15 (37,5)	5 (12,5)	28 (70)	12 (30)	38 (95)	80 (100)	2 (5)	10 (25)	30 (75)	10 (25)	32 (80)	7 (17,5)	1 (2,5)	40 (100)	0 (0)	8 (20)	9 (22,5)	21 (52,5)	2 (5)	21 (52,5)	2 (5)	21 (52,5)	2 (5)	21 (52,5)	2 (5)	21 (52,5)	2 (5)	21 (52,5)	
	Нет 18 (22,5)	12 (15)	22 (27,5)	28 (35)	61 (76,3)	19 (23,8)	80 (100)	80 (100)	0 (0)	44 (55)	36 (45)	44 (55)	60 (75)	20 (25)	0 (0)	68 (85)	12 (15)	5 (6,3)	7 (8,8)	59 (73,8)	9 (11,3)	59 (73,8)	9 (11,3)	59 (73,8)	9 (11,3)	59 (73,8)	9 (11,3)	59 (73,8)	9 (11,3)	59 (73,8)	
<i>p</i>	0,636	0,033*	0,263	0,009*	0,461	0,461	0,109	0,109	0,109	0,002*	0,002*	0,650	0,487	0,333	0,008*	0,008*	0,031*	0,048*	0,02*	0,333	0,02*	0,333	0,02*	0,333	0,02*	0,333	0,02*	0,333	0,02*	0,333	
Диспепсия	Есть 3 (15,8)	4 (21,1)	11 (57,9)	1 (5,3)	14 (73,7)	5 (26,3)	19 (100)	0 (0)	0 (0)	16 (84,2)	3 (15,8)	16 (84,2)	3 (15,8)	14 (73,7)	1 (5,3)	18 (94,7)	1 (5,3)	11 (10,9)	90 (89,1)	0,688	0,688	0,688	0,688	0,688	0,688	0,688	0,688	0,688	0,688	0,688	
	Нет 22 (21,8)	21 (20,8)	26 (25,7)	32 (31,7)	75 (74,3)	26 (25,7)	99 (98)	2 (2)	51 (50,5)	50 (49,5)	51 (50,5)	51 (50,5)	62 (62,7)	13 (17,3)	0 (0)	64 (65,3)	11 (14,7)	5 (6,7)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	
<i>p</i>	0,761	1,000	0,013*	0,023*	0,146	0,146	0,527	0,527	0,006*	0,006*	0,006*	0,045*	0,08	0,375	0,03*	0,03*	0,072	0,590	0,424	0,206	0,424	0,206	0,424	0,206	0,424	0,206	0,424	0,206	0,424	0,206	
Астения	Есть 8 (17,8)	12 (26,7)	15 (33,3)	10 (22,2)	30 (66,7)	15 (33,3)	45 (100)	0 (0)	26 (57,8)	19 (42,2)	26 (57,8)	30 (66,7)	14 (31,1)	1 (2,2)	44 (97,8)	1 (2,2)	7 (15,6)	28 (62,2)	2 (4,4)	28 (62,2)	2 (4,4)	28 (62,2)	2 (4,4)	28 (62,2)	2 (4,4)	28 (62,2)	2 (4,4)	28 (62,2)	2 (4,4)	28 (62,2)	
	Нет 17 (22,7)	13 (17,3)	22 (29,3)	23 (30,7)	59 (78,7)	16 (21,3)	73 (97,3)	2 (2,7)	40 (53,3)	35 (46,7)	40 (53,3)	62 (82,7)	13 (17,3)	0 (0)	64 (85,3)	11 (14,7)	5 (6,7)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	52 (69,3)
<i>p</i>	0,644	0,251	0,646	0,316	0,146	0,146	0,527	0,527	0,006*	0,006*	0,006*	0,045*	0,08	0,375	0,03*	0,03*	0,072	0,590	0,424	0,206	0,424	0,206	0,424	0,206	0,424	0,206	0,424	0,206	0,424	0,206	
ПЗ	Есть 1 (7,7)	4 (30,8)	7 (53,8)	1 (7,7)	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (100)	0 (0)	10 (76,9)	3 (23,1)	10 (76,9)	11 (84,6)	2 (15,4)	0 (0)	12 (92,3)	1 (7,7)	2 (15,4)	4 (30,8)	6 (46,2)	1 (7,7)	6 (46,2)	1 (7,7)	6 (46,2)	1 (7,7)	6 (46,2)	1 (7,7)	6 (46,2)	1 (7,7)	6 (46,2)	1 (7,7)	
	Нет 24 (22,4)	21 (19,6)	30 (28)	32 (29,9)	78 (72,9)	29 (27,1)	105 (98,1)	2 (1,9)	56 (52,3)	51 (47,7)	56 (52,3)	81 (75,7)	25 (23,4)	1 (0,9)	96 (89,7)	11 (10,3)	11 (10,3)	12 (11,2)	74 (69,2)	10 (9,3)	74 (69,2)	10 (9,3)	74 (69,2)	10 (9,3)	74 (69,2)	10 (9,3)	74 (69,2)	10 (9,3)	74 (69,2)	10 (9,3)	
<i>p</i>	0,297	0,467	0,107	0,110	0,511	0,511	1,000	1,000	0,139	0,139	0,139	0,730	0,730	1,000	1,000	1,000	0,632	0,072	0,590	0,424	0,590	0,424	0,590	0,424	0,590	0,424	0,590	0,424	0,590	0,424	
Гиперплазия эндометрия	Есть 3 (12,5)	3 (12,5)	12 (50)	6 (25)	19 (79,2)	5 (20,8)	24 (100)	0 (0)	17 (70,8)	7 (29,2)	17 (70,8)	16 (66,7)	8 (33,3)	0 (0)	24 (100)	0 (0)	1 (4,2)	19 (79,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	
	Нет 22 (22,9)	22 (22,9)	25 (26)	27 (28,1)	70 (72,9)	26 (27,1)	94 (97,9)	2 (2,1)	49 (51)	47 (49)	49 (51)	76 (79,2)	19 (19,8)	1 (1)	84 (87,5)	12 (12,5)	14 (14,6)	61 (63,5)	9 (9,4)	61 (63,5)	9 (9,4)	61 (63,5)	9 (9,4)	61 (63,5)	9 (9,4)	61 (63,5)	9 (9,4)	61 (63,5)	9 (9,4)	61 (63,5)	
<i>p</i>	0,4	0,4	0,028*	1,000	0,611	0,611	1,000	1,000	0,081	0,081	0,081	0,279	0,176	1,000	0,121	0,121	0,461	0,523	0,225	1,000	0,225	1,000	0,225	1,000	0,225	1,000	0,225	1,000	0,225	1,000	
АМК	Есть 3 (20)	3 (20)	8 (53,3)	1 (6,7)	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (100)	0 (0)	12 (80)	3 (20)	12 (80)	10 (66,7)	5 (33,3)	0 (0)	15 (100)	0 (0)	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	8 (53,3)	
	Нет 22 (21)	22 (21)	29 (27,6)	32 (30,5)	78 (74,3)	27 (25,7)	103 (98,1)	2 (1,9)	54 (51,4)	51 (48,6)	54 (51,4)	82 (78,1)	22 (21)	1 (1)	93 (88,6)	12 (11,4)	13 (12,4)	72 (68,6)	9 (8,6)	72 (68,6)	9 (8,6)	72 (68,6)	9 (8,6)	72 (68,6)	9 (8,6)	72 (68,6)	9 (8,6)	72 (68,6)	9 (8,6)	72 (68,6)	
<i>p</i>	1,000	1,000	0,07 (0,044*)	0,065	1,000	1,000	1,000	1,000	0,051	0,051	0,051	0,338	0,324	1,000	0,358	0,358	0,666	0,421	0,255	0,627	0,255	0,627	0,255	0,627	0,255	0,627	0,255	0,627	0,255	0,627	
Менопауза	Есть 17 (30,4)	12 (21,4)	13 (23,2)	14 (25)	42 (75)	14 (25)	56 (100)	0 (0)	34 (60,7)	22 (39,3)	34 (60,7)	44 (78,6)	11 (19,6)	1 (1,8)	50 (89,3)	6 (10,7)	11 (19,6)	41 (73,2)	0 (0)	41 (73,2)	0 (0)	41 (73,2)	0 (0)	41 (73,2)	0 (0)	41 (73,2)	0 (0)	41 (73,2)	0 (0)	41 (73,2)	
	Нет 8 (12,5)	13 (20,3)	24 (37,5)	19 (29,7)	47 (73,4)	17 (26,6)	62 (96,9)	2 (3,1)	32 (50)	32 (50)	32 (50)	48 (75)	16 (25)	0 (0)	58 (90,6)	6 (9,4)	9 (14,1)	39 (60,9)	11 (17,2)	39 (60,9)	11 (17,2)	39 (60,9)	11 (17,2)	39 (60,9)	11 (17,2)	39 (60,9)	11 (17,2)	39 (60,9)	11 (17,2)	39 (60,9)	
<i>p</i>	0,016*	0,881	0,091	0,566	1,000	1,000	0,498	0,498	0,239	0,239	0,239	0,644	0,518	0,467	1,000	1,000	0,255	0,065	0,155	0,001*	0,155	0,001*	0,155	0,001*	0,155	0,001*	0,155	0,001*	0,155	0,001*	

**Таблица 3. Сравнение аллелей ABCB1, CYP2D6\*4, CYP2C9\*2, CYP3A5 между подгруппами пациентов с диспепсией и без (показаны только достоверные различия) с определением достоверности различий внутри подгрупп**  
**Table 3. Comparison of ABCB1, CYP2D6\*4, CYP2C9\*2, and CYP3A5 alleles between patient subgroups with and without dyspepsia (only significant differences are shown) with the determination of the significance of differences within subgroups**

Ген/аллель, абс. (%)	Группа с диспепсией (n=17)	Группа без диспепсии (n=87)	P
<b>ABCB1 (C3435T)</b>			
TT	9 (52,9)	24 (27,6)	0,05*
<b>CYP2D6 4 (G1846A)</b>			
GA	3 (17,6)	40 (46)	0,034*
GG	14 (82,4)	47 (54)	0,034*
<b>CYP2C9*2 (C430T)</b>			
CC	9 (52,9)	71 (81,6)	0,022* p <sub>1-2</sub> =0,007*
CT	8 (47,1)	15 (17,2)	
TT	0 (0)	1 (1,1)	
<b>CYP3A5 CC (A6986G)</b>			
AA	6 (35,3)	7 (8)	0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> =0,004*
AG	3 (17,6)	13 (14,9)	
GG	4 (23,5)	61 (70,1)	

\*Статистически значимая закономерность (p<0,05).

гомозиготными экстенсивными метаболиторами [10]. Однако существует множество крупных исследований, не подтвердивших данную связь, что привело к разногласиям в рекомендациях по практическому применению генетического исследования полиморфизмов *CYP2D6* в качестве решающего инструмента при определении оптимальной стратегии адьювантной эндокринотерапии, например, что медленным и промежуточным метаболиторами, выявленным по результатам генетического исследования *CYP2D6*, необходимо рассмотреть вопрос о замене ТАМ на препарат из группы ингибиторов ароматазы и/или избегать одновременного использования ингибиторов *CYP2D6* из-за повышенного риска рецидива РМЖ, как рекомендует Голландская группа [11].

При сравнении аллелей гена *CYP3A5 CC (A6986G)* в отдельных подгруппах, установлено, что при выявлении аллеля *AA CYP3A5 CC (A6986G)* значимо возрастает вероятность появления диспепсии, чем при выявлении аллеля *GG* ( $p_{1-3}<0,001$ ); табл. 3. Кроме того, при наличии диспепсии статистически значимо увеличивается вероятность выявления аллеля *GA CYP3A5 CC (A6986G)*, чем *GG* ( $p_{3-4}=0,004$ ); см. табл. 3. Также следует отметить, что у пациенток в менопаузе реже встречался аллель *GA* гена *CYP3A5 CC (A6986G)*, чем *GG* ( $p=0,001$ ); см. табл. 2. Полученные данные согласуются с исследованием M. Goetz, в котором наблюдалось некоторое снижение концентрации эндоксифена в плазме у гомозигот по *CYP3A5\*3* относительно пациентов, имеющих хотя бы одну активную аллель *CYP3A5\*1* [12], а также с данными В. Khan и соавт., где аллельный вариант *CYP3A5\*3/\*3* статистически значимо был связан с метаболическими соотношениями 4-ОН-тамоксифен/тамоксифен и эндоксифен/тамоксифен [6]. Однако клиническое значение данного полиморфизма, а именно связи между носительством аллеля *CYP3A5\*3* и изменениями RFS, DFS, EFS и/или OS, не определено до сих пор [6].

При сравнении аллелей *CYP2C9\*2 (C430T)* в отдельных подгруппах установлено, что у пациенток с аллелем *CT* гена *CYP2C9\*2 (C430T)* чаще отмечается диспепсия по сравнению с пациентками с аллелем *CC CYP2C9\*2 (C430T)*;  $p=0,007$ ); см. табл. 2, 3. А аллель *AA* гена *CYP2C9\*3 (A1075C)* статистически значимо чаще встречался в подгруппе пациенток с болями в костях ( $p=0,013$ ); см. табл. 2. Полученные

данные подтверждают снижение метаболической активности *CYP2C9* при носительстве \*2 и \*3 аллельных вариантов. При этом у носителей аллелей *CYP2C9\*2* и/или *CYP2C9\*3* по сравнению с гомозиготными носителями дикого типа гена в некоторых исследованиях обнаружено статистически значимое снижение концентрации активных метаболитов ТАМ [13].

Что касается генов, ответственных за транспортировку ТАМ в организме человека, то, анализируя данные, полученные при сравнении подгрупп пациенток с приливами и без, установлено, что у пациенток в группе с приливами статистически значимо реже встречался аллель *TC* гена *ABCB1 (C3435T)*;  $p=0,007$ ; см. табл. 2, а в подгруппе пациенток с диспепсией значимо чаще встречался аллель *TT ABCB1 (C3435T)*, чем в группе без диспепсии ( $p=0,05$ ); см. табл. 2, 3. Стоит отметить, что у пациенток в менопаузе значимо чаще выявлялся аллель *CC ABCB1 (C3435T)*;  $p=0,016$ ). По данным научной литературы, продукт гена *ABCB1* участвует в распределении ТАМ по организму и может быть причиной резистентности к изучаемому препарату, а его клинически значимый активный метаболит эндоксифен является субстратом P-*gr* in vitro и in vivo. Таким образом, P-*gr* может иметь значение для устойчивости к тамоксифену/эндоксифену при P-*gr*-положительном РМЖ и опухолях, расположенных за функциональным гематоэнцефалическим барьером [14]. Например, в небольшом исследовании I. Sensorn и соавт. (2016 г.) продемонстрировано, что пациентки с гетерозиготным генотипом *ABCB1* имеют более высокий риск рецидива РМЖ в течение жизни за счет того, что полиморфизмы *ABCC2* и *ABCB1* независимо связаны с костным метастазированием, поэтому им необходимо тщательное динамическое наблюдение [15].

## Заключение

Проанализировав полученные данные, можно констатировать, что среди клинических проявлений осложнений эндокринотерапии ТАМ выделяются системные и локальные (со стороны гинекологической сферы) проявления с небольшим преимуществом системных.

По результатам проведенного ассоциативного анализа гипотеза о роли генетических полиморфизмов системы цитохромов CYP и транспортеров P<sub>g</sub> ТАМ в развитии побочных эффектов эндокринотерапии РМЖ подтвердилась частично, так как достоверные связи получены не для всех изучаемых НЯ, а только для приливов, болей в костях, диспепсии и астении, свидетельствующих о клинической значимости различных генетических полиморфизмов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* и *ABCB1*, в большей степени отвечающих за повышенные уровни концентрации ТАМ и его метаболитов в плазме. Такие проявления токсичности ТАМ, как гиперплазия эндометрия, АМК и ПЭ, не продемонстрировали связей с генетическими данными, а показали достоверные связи с некоторыми клиническими проявлениями заболевания. Выявленная нами среди НЯ значительная распространенность (почти половина испытываемых) патологических состояний со стороны гинекологической сферы (гиперплазия эндометрия, АМК и ПЭ), которые можно объединить в группу гиперпластических процессов эндометрия, позволяет трактовать их как отдаленные проявления токсичности ТАМ и требует более пристального внимания врачей-гинекологов для профилактики и своевременного лечения. На наш взгляд, наличие ярко выраженных НЯ свидетельствует о высокой концентрации активных метаболитов и эффективности терапии ТАМ, что может препятствовать достаточной приверженности пациенток, требовать коррекции терапии, дополнительной профилактики и лечения гинекологической патологии. Однако полное отсутствие НЯ может косвенно свидетельствовать о недостаточной фармакологической активности препарата из-за наличия одной или нескольких клинически значимых мутаций в генах системы цитохрома P450 и P-гликопротеина. Необходим дальнейший

комплексный анализ с возможным математическим моделированием риска развития НЯ на ТАМ. Таким образом, с имплементацией генетического тестирования исследованных полиморфизмов в рутинную клиническую практику онкологов, назначающих тамоксифен, и гинекологов, наблюдающих амбулаторно пациенток с РМЖ, получающих эндокринотерапию в адъювантном режиме, появится возможность проведения более эффективной и безопасной фармакотерапии.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №1 от 17.01.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol № 1 dated 17.01.2017). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает благодарность всему коллективу НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО под руководством доктора биологических наук Е.А. Гришиной.

**Acknowledgements.** The team of authors expresses gratitude to the entire team of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education under the leadership of EA Grishina, Doctor of Biological Sciences.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84. DOI:10.1016/s0140-6736(11)60993-8
2. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;37(5):423-38. DOI:10.1200/JCO.2018.01160
3. 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. DOI:10.1093/annonc/mdx308
4. Cronin-Fenton DP, Damkier P. Tamoxifen and CYP2D6: A Controversy in Pharmacogenetics. *Adv Pharmacol San Diego Calif*. 2018;83:65-91. DOI:10.1016/bs.apha.2018.03.001
5. Irvin WJ, Walko CM, Weck KE, et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3232-9. DOI:10.1200/JCO.2010.31.4427
6. Khan BA, Robinson R, Fohner AE, et al. Cytochrome P450 Genetic Variation Associated with Tamoxifen Biotransformation in American Indian and Alaska Native People. *Clin Transl Sci*. 2018;11(3):312-21. DOI:10.1111/cts.12542
7. Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, et al. CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):521-2. DOI:10.1007/s10549-018-5027-0
8. Ahern TP, Collin LJ, Baurley JW, et al. Metabolic pathway analysis and effectiveness of tamoxifen in Danish breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(3):582-90. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-19-0833
9. Goetz M, Suman VJ, Hoskin TL, et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSCG) 8. *Clin Cancer Res*. 2013;19(2):500-7. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-2153
10. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429-36. DOI:10.1001/jama.2009.1420
11. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73. DOI:10.1038/clpt.2011.34
12. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9312-8. DOI:10.1200/JCO.2005.03.3266
13. Mwinyi J, Vokinger K, Jetter A, et al. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:1181-8. DOI:10.1007/s00280-014-2453-5
14. Iusuf D, Teunissen SF, Wagenaar E, et al. P-Glycoprotein (ABCB1) Transports the Primary Active Tamoxifen Metabolites Endoxifen and 4-Hydroxytamoxifen and Restricts Their Brain Penetration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337(3):710-7. DOI:10.1124/jpet.110.178301
15. Sensorn I, Sukasem C, Sirachainan E, et al. ABCB1 and ABCG2 and the risk of distant metastasis in Thai breast cancer patients treated with tamoxifen. *Oncol Targets Ther*. 2016;9:212-9. DOI:10.2147/OTT.S100905

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022



# Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом: новые опции системной таргетной терапии

Д.А. Андреев<sup>✉1</sup>, А.А. Завьялов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обсуждение.** У 15–20% больных рак молочной железы характеризуется отсутствием или незначительной экспрессией в злокачественных клетках молекулярных терапевтических мишеней-рецепторов трех ключевых типов: эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, рецепторы-2 эпидермального фактора роста человека (тройной негативный фенотип рака молочной железы – ТНРМЖ). В 2021 г. на конференциях Американского и Европейского обществ клинической онкологии (ASCO и ESMO), а также Симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио (SABCS), проходившем с 7 по 10 декабря, озвучены важные достижения, касающиеся новых подходов к лечению неоднородной фракции больных ТНРМЖ. **Цель.** Найти и обобщить наиболее яркие итоги клинических исследований новых опций лечения больных ТНРМЖ по результатам работы SABCS – 2021.

**Материалы и методы.** Научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой медицинской образовательной платформы MEDtalks (Хилверсум, Нидерланды) и базе PubMed/Medline. Анализировали результаты, опубликованные в 2021–2022 гг.

**Результаты.** Систематизированы некоторые итоги современных клинических исследований, посвященных лекарственной терапии пациентов с ТНРМЖ, дискутировавшиеся на SABCS – 2021 (7–10 декабря, Сан-Антонио, США). В настоящее время в мире получены многообещающие результаты инновационных клинических исследований по определению действенных подходов к выбору дифференцированной таргетной и иммунотерапии для лечения больных ТНРМЖ: OlympiA, KEYNOTE-522, cTRAK TN II фазы, KEYNOTE-355, NIMBUS, исследование I фазы TROPION.

**Заключение.** Принимая во внимание молекулярную и гистологическую неоднородность ТНРМЖ, является целесообразным выделение подгрупп больных с определенными количественными и качественными клиническими характеристиками для дальнейшей идентификации эффективных схем персонализированного лечения. Проведение дополнительных клинических исследований и многофакторный анализ данных в подгруппах больных ТНРМЖ, а также индивидуализированных историй лечения путем применения современных методологических инструментов позволит приблизить решение задач по ведению данной категории больных.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тройной негативный фенотип, дифференцированная терапия, таргетная терапия, клинические исследования, маркеры

**Для цитирования:** Андреев Д.А., Завьялов А.А. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом: новые опции системной таргетной терапии. Современная Онкология. 2022;24(3):368–372. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201767

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное новообразование у женщин [1]. Известно, что у 15–20% больных РМЖ характеризуется отсутствием экспрессии в злокачественных клетках молекулярных терапевтических мишеней-рецепторов трех ключевых типов:

- 1) эстрогеновые рецепторы;
- 2) прогестероновые рецепторы;
- 3) рецепторы-2 эпидермального фактора роста человека (тройной негативный фенотип РМЖ – ТНРМЖ) [2].

Выбор алгоритмов системной лекарственной терапии для этих пациенток часто лимитируется назначением стандартных химиотерапевтических средств, а сам опухолевый процесс протекает особенно неблагоприятно, с высокой долей резистентных случаев.

Однако группа больных ТНРМЖ неоднородна по молекулярному профилю потенциальных мишеней и клиническим прогнозам. Так, при одновременном сочетании ТНРМЖ с наличием у пациентки наследственных мутаций BRCA1 и BRCA2 значительно возрастает риск возникновения рецидива, несмотря на применение всего арсенала химиотерапии в составе программы первичного лечения. Хотя доля таких пациенток невелика, поскольку встречаемость наследствен-

ных мутаций BRCA1/BRCA2 даже в целом при РМЖ не превышает 5–10%, неблагоприятный прогноз в этой подгруппе больных и очевидные трудности терапии требуют поиска новых вариантов системного лечения [3].

По состоянию на 2022 г. арсенал таргетных препаратов для лечения пациенток с ТНРМЖ и мутациями BRCA1/BRCA2 расширился с получением многообещающих результатов инновационных клинических исследований эффективности и безопасности PARP-ингибиторов (олапариб).

Гетерогенная популяция пациенток с ТНРМЖ также включает подгруппу больных с определяемым уровнем экспрессии PD-L1 в тканях опухоли. Это открыло возможности для разработки схем применения иммуноонкологических препаратов, например пембролизумаба – моноклональных антител, ингибирующих PD-1 (поверхностный белок иммунных и опухолевых клеток). Таким образом, в последнее время активно совершенствуются варианты таргетной и иммунотерапии ТНРМЖ, накапливаются инновационные знания об эффективных алгоритмах реализации их на практике.

В 2021 г. на итоговых конференциях Американского и Европейского обществ клинической онкологии (ASCO и ESMO) и Симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио (SABCS), проходившем с 7 по 10 декабря, озвучены важ-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Андреев Дмитрий Анатольевич – ученая степень “doctor”, присужденная в Erasmus University Medical Center, врач-дерматовенеролог, вед. науч. сотр. научно-клинического отд. ГБУ НИИОЗММ ДЗМ. E-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0003-0745-9474

Завьялов Александр Александрович – д-р мед. наук, проф., врач-онколог, зав. научно-клиническим отд. ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, рук. онкологического центра ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». E-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0003-1825-1871

<sup>✉</sup>Dmitry A. Andreev – MD, PhD, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department. E-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0003-0745-9474

Aleksander A. Zavyalov – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, State Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0003-1825-1871

# Triple-negative breast cancer: new options for systemic targeted therapy. A review

Dmitry A. Andreev<sup>✉1</sup>, Aleksandr A. Zavyalov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** In 15–20% of patients, breast cancer is characterized by the absence or negligible expression in malignant cells of molecular therapeutic receptor targets of three key types: estrogen receptors, progesterone receptors, human epidermal growth factor receptor-2 (triple negative breast cancer – TNBC). At the 2021 conferences of the American and European Societies of Clinical Oncology (ASCO and ESMO) and the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), held from December 7 to 10, important advances in new approaches to the treatment of heterogeneous TNBC cohort were announced.

**Aim.** To find and summarize the most striking results of clinical studies on new treatment options for TNBC patients based on the SABCS 2021.

**Materials and methods.** We searched the databases of the digital medical education platform MEDtalks (Hilversum, The Netherlands) and the PubMed/Medline database and analyzed the results published in 2021–2022.

**Results.** We systematized some results of clinical studies on drug therapy in patients with TNBC, discussed at SABCS 2021 (December 7–10, San Antonio, USA). There are now promising results from innovative clinical studies worldwide to identify the optimal approach to the selection of differentiated targeted and immunotherapies for the treatment of TNBC patients: OlympiA, KEYNOTE-522, cTRAK TN Phase II, KEYNOTE-355, NIMBUS, TROPION Phase I study.

**Conclusion.** Considering the molecular and histological heterogeneity of TNBC, it is reasonable to identify subgroups of patients with some quantitative and qualitative clinical characteristics for further identification of effective personalized treatment regimens. Additional clinical studies and multivariate analysis of data in the subgroups of patients with TNBC, as well as individualized treatment cases, using current methodological tools will contribute to solving the issues in the management of this category of patients.

**Keywords:** breast cancer, triple negative phenotype, differentiated therapy, targeted therapy, clinical studies, markers

**For citation:** Andreev DA, Zavyalov AA. Triple-negative breast cancer: new options for systemic targeted therapy. A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):368–372. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201767

ные достижения, касающиеся новых подходов к лечению неоднородной фракции больных ТНРМЖ [3]. Данное научное исследование выполнено с целью поиска и обобщения наиболее ярких итогов клинических исследований новых опций лечения больных ТНРМЖ [3].

## Материалы и методы

Научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой образовательной платформы MEDtalks.nl (Нидерланды) и PubMed/Medline. В поисковые строки вводили понятия: «рак молочной железы», «тройной негативный рак молочной железы», «иммунотерапия», «таргетная терапия». Анализировали результаты, опубликованные в 2021–2022 гг.

## Результаты

### Клиническое исследование OlympiA: применение ингибитора PARP в адьювантном режиме лечения HER2-негативного РМЖ

Применение ингибитора PARP продемонстрировало хорошие результаты в отношении клинических исходов у больных раком яичников, предстательной железы, поджелудочной железы и пациентов с метастатическим РМЖ при условии обнаружения мутаций BRCA1/2. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы – OlympiA изучалась эффективность и безопасность применения PARP-ингибитора олапариба в качестве дополнительной терапии у пациентов высокого риска с HER2-негативным ранним РМЖ и наличием мутаций BRCA1/2.

Результаты исследования доложены на конференции ASCO – 2021. Исследование охватывало 1836 пациентов с РМЖ II–III стадий. Пациенты разделены на 2 группы и получили стандартное первичное лечение, включающее хирургическое вмешательство до или после 6 циклов и больше неоадьювантной/адьювантной химиотерапии с лучевой терапией или без таковой. После завершения регионарного лечения и проведения системной терапии пациенты рандомизированы в группы, получавшие дополнительную адьювантную терапию олапарибом в дозе 300 мг 2 раза в сутки (n=921) или плацебо (n=915) в течение 1 года. Приблизительно у 82% всех пациентов в каждой группе регистрировался ТНРМЖ [4, 5].

Применение дополнительной терапии олапарибом приводило к значительному улучшению безрецидивной выжива-

емости по сравнению с плацебо. Этот показатель через 1, 2 и 3 года соответственно составил:

а) для пациентов, получавших олапариб, – 93,3, 89,2 и 85,9%;

б) для пациентов из группы плацебо – 88,4, 81,5 и 77,1% [5, 6]. Не выявлено различий между группами в зависимости от рецепторного статуса опухоли и истории назначения предшествующей системной химиотерапии [6].

На Симпозиуме в Сан-Антонио – 2021 также представлены результаты оценки влияния терапии олапарибом на качество жизни пациенток в различные временные точки. По выводам исследователей, качество жизни пациенток, получавших олапариб, оставалось приемлемым, без выраженных изменений в отсроченном периоде [3].

Перечисленные результаты исследования OlympiA дополнены в новой презентации, представленной на конференции ESMO в марте 2022 г. В частности, оказалось, что применение олапариба статистически значимо улучшало общую выживаемость (ОВ) по сравнению с плацебо с отношением шансов (ОШ) 0,68 (98,5% доверительный интервал – ДИ 0,47, 0,97;  $p=0,009$ ) [7]. Статистически значимый эффект в отношении 4-летней ОВ, однако, оказался не столь разительным, составив 89,8% по сравнению с 86,4% в группах олапариба и плацебо соответственно (разница: 3,4%; 95% ДИ -0,1%, 6,8%).

Улучшения в выживаемости без признаков заболевания с элементами инвазии (IDFS) и выживаемости без признаков отдаленного метастазирования (DDFS) характеризовались следующими значениями: IDFS – ОШ 0,63 (95% ДИ 0,50, 0,78), 4-летняя IDFS – 82,7% по сравнению с 75,4% (разница: 7,3%; 95% ДИ 3,0%, 11,5%); DDFS – ОШ 0,61 (95% ДИ 0,48, 0,77), 4-летняя DDFS – 86,5% против 79,1% (разница: 7,4%; 95% ДИ 3,6%, 11,3%). Не выявлялись существенные различия в эффективности олапариба между подгруппами пациентов, включая подгруппу с гормон-рецептор+ (все ОШ<1,0). Спектр регистрируемых нежелательных явлений (НЯ) оставался в соответствии с заявленным профилем безопасности для олапариба. Среди НЯ G3+ с частотой >1% у пациентов в группе олапариба регистрировались анемия (8,7%), нейтропения (4,9%), лейкопения (3,0%), утомляемость (1,8%) и лимфоцитопения (1,3%). Проявления тяжелых (серьезных) НЯ и ранее заявленных НЯ, требующих особого внимания, не возрастали в группе пациентов, получавших олапариб.

Никаких новых проявлений или превышения заявленной частоты миелодиспластического синдрома или острого миелоидного лейкоза среди пациентов, получавших олапариб, не отмечено [7].

### Клиническое исследование KEYNOTE-522: эффективность пембролизумаба у больных ТНРМЖ ранней стадии

В исследование III фазы KEYNOTE-522 включены 1174 пациента с операбельным ТНРМЖ II–III стадии. Важно заранее обратить внимание на достаточно интересный факт, что обнаруженное в данном исследовании преимущество пембролизумаба (речь идет в основном об улучшении бессобытийной выживаемости – БВ) оказывалось одинаковым во всех анализируемых подгруппах пациентов и не зависело от статуса предиктивного биомаркера – PD-L1 [3, 8]. При этом необходимо пояснить, что, по мнению отдельных авторов [8], порог PD-L1, принятый в анализе подгрупп KEYNOTE-522 ( $CPS \geq 1$ ), может быть неоптимальным [8].

В исследовании KEYNOTE-522 пациенты рандомизированы в соотношении 2:1 для получения как неoadъювантной, так и адъювантной терапии пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 нед ( $n=784$ ) или плацебо ( $n=390$ ). Во время неoadъювантной фазы исследования пациенты получали пембролизумаб или плацебо в дополнение к химиотерапии карбоплатином/паклитакселом в течение 12 нед, а затем доксорубицином или эпирубицином плюс циклофосфамид в течение дополнительных 12 нед. После операции пациенты получали 9 дополнительных циклов адъювантной терапии пембролизумабом или плацебо [9].

Объединенными-первичными конечными точками стали морфологический полный ответ и БВ. Включение пембролизумаба в комбинированную неoadъювантную и адъювантную терапию ассоциировалось со статистически значимым и клиническим улучшением БВ на 37% (отношение рисков 0,63;  $p=0,00031$ ) [9]. Преимущество от применения пембролизумаба оказалось одинаковым во всех подгруппах вне зависимости от стадии и статуса лимфоузлов. Выигрыш в показателе полного патоморфологического ответа составил 14% (65% vs 51%) [3]. Результаты исследования KEYNOTE-522 демонстрируют данные по эффективности пембролизумаба в сочетании с химиотерапией на основе препаратов платины в неoadъювантной терапии с последующим адъювантным введением пембролизумаба после операции в качестве нового стандарта лечения пациентов с ТНРМЖ [9]. Данные по ОВ еще не финализированы в этом исследовании [3].

На Симпозиуме в Сан-Антонио – 2021 обсуждалась доказательность результатов исследования KEYNOTE-522 с тщательным подгрупповым анализом: положительные лимфатические узлы (ЛУ) vs негативные ЛУ (II стадия vs III стадия), учет менопаузального статуса (пременопауза vs постменопауза) и т.д. Чувствительность изучалась в том числе путем изменения или адаптации анализа: исключались из первичного анализа пациенты, получавшие лечение не по протоколу (например, больные, получавшие капецитабин или пациенты с положительными краями резекции). После корректировки входных данных анализ проводили снова. Подтверждены предшествовавшие выводы об улучшении БВ при добавлении пембролизумаба, что свидетельствовало о релевантности результатов клинического исследования KEYNOTE-522 [3].

Огромный интерес вызывает обсуждение вопросов, касающихся развития НЯ и необходимости проведения терапии пембролизумабом в адъювантном режиме в подгруппе пациентов с выраженным патоморфологическим ответом на терапию пембролизумабом в неoadъювантном режиме [3].

### Исследование c-TRAK TN II фазы роли диагностики циркулирующей ДНК при раннем ТНРМЖ с целью инициации дополнительной терапии (пембролизумаб)

Целью проспективного клинического исследования c-TRAK TN являлась оценка возможности применения мо-

нитинга циркулирующей ДНК для выявления пациентов группы высокого риска прогрессирования заболевания после стандартного первичного лечения пациентов с ТНРМЖ, а также оценка эффективности пембролизумаба [10, 11]. Основная концепция дизайна исследования заключалась в определении пациентов высокого риска рецидива для назначения терапии пембролизумабом.

По доступным на сегодня сведениям, исследование c-TRAK TN является первой попыткой оценить клиническое значение мониторинга ctDNA для выбора дальнейшей тактики лечения пациентов с ранним TNBC на основе пембролизумаба. Тем не менее она оказалась безуспешной по нескольким причинам. На момент включения у пациентов отмечен относительно высокий уровень невыявленного метастатического заболевания, доказанного методами визуализации. Среди пациентов, включенных в группу пембролизумаба, 72% (23/32) уже имели на момент получения положительного результата анализа ctDNA распространенные метастатические очаги, выявленные путем сканирования. В исследовании c-TRAK TN II фазы пембролизумаб назначен лишь немногим пациентам, что не позволило оценить потенциальную эффективность лечения. По мнению исследователей-участников проекта, полученные результаты повлияют на разработку дизайна будущих испытаний, подчеркивая важность клинической разработки более чувствительных технологий и режимов мониторинга ctDNA [10].

По результатам прений на Симпозиуме в Сан-Антонио – 2021 отмечена оригинальность базовой концепции по изучению способов отбора пациентов с ранним ТНРМЖ высокого риска рецидива для назначения таргетной терапии, включающей анализ ctDNA (ликвидная биопсия), а также высказаны предположения [3] о необходимости поиска дополнительных критериев отбора пациентов для назначения таргетной терапии [3].

По литературным сведениям, в целом при раннем РМЖ негативные результаты анализа на ctDNA ассоциируются с более высокой частотой полного патологического ответа после неoadъювантного лечения и меньшим количеством рецидивов после радикального лечения [12]. Описаны исследования перспектив практического внедрения предиктивного анализа ctDNA-NGS с целью выявления резидуальных признаков заболевания после радикального хирургического вмешательства/медикаментозной терапии и определения дальнейших алгоритмов адъювантной фазы противоопухолевого лечения при ряде других солидных опухолей [13].

В клиниках интенсивно изучается прогностическая ценность при РМЖ различных подходов: анализ циркулирующих опухолевых клеток, ДНК (преимущественно анализ геномной нестабильности как относительно простой подход) и т.д. Показано, что количественные результаты применения таких подходов могут иметь независимое друг от друга предиктивное значение и информативность. Следовательно, для получения достоверного прогноза ОВ и лекарственной чувствительности при РМЖ жидкостная биопсия должна выполняться и оцениваться на основе комплексных/комбинированных оценочных технологий [14].

### Клиническое исследование KEYNOTE-355: эффективность и безопасность терапии пембролизумабом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим ТНРМЖ

На Симпозиуме в Сан-Антонио – 2021 обсуждались результаты определения оптимального «разделительного» уровня экспрессии PD-L1 (комбинированный показатель уровня позитивности – CPS) для назначения терапии пембролизумабом при распространенном или метастатическом ТНРМЖ [3].

В клиническое исследование III фазы KEYNOTE-355 включили 847 пациентов с местно-распространенным неоперабельным или метастатическим ТНРМЖ, ранее не получавших химиотерапию. Образцы опухолей оценивали по экспрессии PD-L1 на основе комбинированной положительной оценки (CPS), которая измеряет экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках, лимфоцитах и макрофагах.

Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для приема пембролизумаба каждые 3 нед (n=566) или плацебо (n=281) в дополнение к наб-паклитакселу, паклитакселу или гемцитабину/карбоплатину. Первичными комбинированными конечными точками стали ОВ и выживаемость без прогрессирования заболевания в 3 когортах пациентов, стратифицированных по экспрессии PD-L1: CPS $\geq$ 10 (n=323), CPS $\geq$ 1 (n=636) и популяция intent-to-treat – в большинстве исследований определяется как когорта пациентов, получивших хотя бы одно введение исследуемого препарата (n=847) [9].

При обсуждении еще раз продемонстрировано, что исходный уровень CPS $\geq$ 10 является определяющим при принятии решения о назначении пембролизумаба. Также анализ в подгруппах показал, что эффективность пембролизумаба коррелировала с CPS: чем выше CPS, тем лучше ответ на трастузумаб (в группе пациентов с CPS $<$ 10 эффект пембролизумаба почти не регистрировался, при 10 $\leq$ CPS $\leq$ 19 медиана ОВ – 20,3 мес; при CPS свыше 20 медиана ОВ – 24 мес) [3].

Обсуждаются возможности внедрения в ближайшее время перечисленных подходов к назначению пембролизумаба в клиническую практику [3].

### NIMBUS: клиническое исследование II фазы комбинации ниволумаба и ипилимумаба при метастатическом гипермутированном HER2-отрицательном РМЖ

В клиническом исследовании NIMBUS воплощена оригинальная концепция применения двойной иммунотерапии у пациентов с РМЖ и высокой мутационной нагрузкой опухоли (MHO $\geq$ 10 Mutations/Megabase [Mut/Mb]) [15].

В клиническое исследование NIMBUS включены 30 женщин (средний возраст 63 года) с метастатическим HER2-отрицательным РМЖ, которые ранее прошли до трех линий химиотерапии, но не получили предшествующую терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Пациентки получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед плюс ипилимумаб в дозе 1 мг/кг каждые 6 нед. Лечение продолжалось до 2 лет, или до прогрессирования заболевания, или неприемлемой токсичности [16].

При применении двойной иммунотерапии выживаемость без прогрессирования оказывалась выше в группе пациентов с MHO $\geq$ 14 Mut/Mb (9,5 мес по сравнению с 1,4 мес) [16]. При среднем периоде наблюдения 9,7 мес у 5 женщин достигнут частичный ответ, что соответствует общей частоте 16,7% [16]. У 2 из 5 ответивших на терапию отмечался ТНРМЖ. У 1 ответившей на двойную терапию пациентки отмечалась PD-L1-позитивная опухоль. Обсуждаются значения MHO у пациентов с РМЖ, при которых двойная иммунотерапия может оказаться наиболее эффективной (MHO $\geq$ 14 Mut/Mb) [3, 16].

В связи с возможной токсичностью двойной иммунотерапии дискутируется ее значение для изучаемой подгруппы пациентов (ТНРМЖ). Вместе с тем пока рано делать окончательные выводы о практическом значении рассмотренного подхода [3].

### Клиническое исследование I фазы TROPION: эффективность датопотамаба дерукстекана в подгруппе пациентов с метастатическим ТНРМЖ

На Симпозиуме в Сан-Антонио доложены результаты исследования TROPION-PanTumor01. Это первое открытое многоцентровое исследование I фазы с участием человека, в котором оценивается предварительная эффективность датопотамаба дерукстекана у пациентов с солидными опухолями, включая метастатический ТНРМЖ [17].

Датопотамаб дерукстекана (Dato-DXd) представляет собой экспериментальный конъюгат антитела с лекарственным средством (КАТЛс), направленный на TROP2 [17]. TROP2 – это опухоль-ассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала-2, который экспрессируется при всех вариантах РМЖ [18]. Высокая экспрессия TROP2 является неблагоприятным прогностическим фактором относительно ОВ при любых видах РМЖ [19].

Таблица 1. Результаты исследования TROPION-PanTumor01 по когорте пациентов с ТНРМЖ (источник: Daiichi Sankyo and AstraZeneca, 2021 [17])  
Table 1. Results of the TROPION-PanTumor01 study for the TNBC cohort of patients (source: Daiichi Sankyo and AstraZeneca, 2021 [17])

Показатель эффективности	Все пациенты с ТНРМЖ (n=44)	Пациенты, не получившие ранее КАТЛс на основе ингибитора топоизомеразы I (n=27)
ЧОО, абс. (%)	15 (34)	14 (52)
Полный ответ/частичный ответ (подтвержденный), абс.	14	13
Полный ответ/частичный ответ (ожидает подтверждения), абс.	1	1
Стабилизация заболевания, абс. (%)	17 (39)	9 (33)
Прогрессирование заболевания, абс. (%)	8 (18)	4 (15)
Частота достижения контроля над заболеванием, абс. (%)	34 (77)	22 (81)

Анализ эффективности датопотамаба дерукстекана проведен в подгруппе пациентов (44 женщины) с метастатическим ТНРМЖ, у которых ранее применялись различные возможные варианты (до трех линий) стандартной системной терапии [3]. Пациенты с метастазами (интервал 1–10) получали в среднем около трех линий терапии: таксаны (91%), химиотерапия на основе платины (52%), иммунотерапия (43%), КАТЛс на основе ингибитора топоизомеразы I (30%; сацитузумаб говитекан, n=10; трастузумаб дерукстекана, n=2; патризумаб дерукстекана, n=1); ингибиторы PARP (16%) [20].

Объективный ответ наблюдался у 15 из 44 пациенток (частота объективного ответа – ЧОО – 34%), получавших датопотамаб дерукстекана, – 6 мг/кг (n=42) и 8 мг/кг (n=2). В подгруппе из 27 пациенток (с измеряемыми характеристиками опухоли – measurable disease), ранее не получавших КАТЛс на основе ингибитора топоизомеразы I, ЧОО на терапию датопотамабом дерукстеканом составила 52% [17]. Эти и другие итоги исследования суммированы в табл. 1.

Общий профиль безопасности датопотамаба дерукстекана при применении у больных ТНРМЖ в исследовании TROPION-PanTumor01 соответствовал заявленному ранее. Никаких новых характеристик профиля лекарственной безопасности не отмечено. НЯ, обусловленные лечением (ТЕАЕ) и отмечавшиеся у 15% пациентов и больше, включали тошноту, стоматит, рвоту, утомляемость, алопецию, воспаление слизистой оболочки, запор, головную боль, снижение количества лимфоцитов, снижение количества нейтрофилов, лихорадку, анемию, зуд, гипокалиемию, диарею и кашель. ТЕАЕ G $\geq$ 3, ассоциированные с проведением терапии, регистрировались у 23% больных. Случаев интерстициального поражения легких не отмечено.

Таким образом, актуальные результаты исследования TROPION-PanTumor01 подтверждают, что датопотамаб дерукстекана является перспективной клинической разработкой для применения в качестве лекарственной терапии пациентов с ТНРМЖ, получавших лечение ранее.

### Обсуждение

В данной научной работе систематизированы и представлены некоторые итоги современных клинических исследований, посвященных лекарственной терапии пациентов с ТНРМЖ, дискутировавшиеся на SABCS – 2021 (7–10 декабря, Сан-Антонио, США) и образовательной онлайн-площадке MEDtalks.nl (Нидерланды). В настоящее время в мире получены многообещающие результаты инновационных клинических исследований по определению действенных подходов к выбору дифференцированной таргетной и иммунотерапии для лечения больных ТНРМЖ.

Принимая во внимание молекулярную и гистологическую неоднородность ТНРМЖ, является целесообразным выделение подгрупп больных с определенными количественными и качественными клиническими характеристиками для дальнейшей идентификации эффективных схем персонализированного лечения.

Например, степень инфильтрации опухоли лимфоцитами (ИОЛ) является доступным и надежным предиктивным биомаркером. Новейшие результаты свидетельствуют о том, что выраженность ИОЛ коррелирует с реакцией как на цитотоксическое лечение, так и на иммунотерапию, особенно у пациентов с ТНРМЖ. Оценка ИОЛ на момент постановки диагноза позволяет врачу оценить прогноз и принять обоснованные решения, особенно в системах здравоохранения стран с доходами, не превышающими средние, перед назначением дорогостоящих иммунных анализов на экспрессию PD-L1 и других маркеров. Поднимается вопрос о включении оценки ИОЛ как при раннем, так и при прогрессирующем ТНРМЖ/HER2+ РМЖ в стандартную клиническую практику [21, 22].

В процессе развития опухолевого процесса при ТНРМЖ могут отмечаться дискордантность или конверсия молекулярного профиля важных клинических маркеров рака на ранних и поздних стадиях, а также патоморфологического профиля метастазов (PD-L1-статус, рецепторы к гормонам, HER2-статус и т.д.) [23–25].

В связи с изменением линейки экспрессирующихся молекулярных мишеней очевиден вопрос, касающийся необходимости пересмотра молекулярного портрета опухоли и адаптации пациент-ориентированной химио- или таргетной терапии в зависимости от результатов такого пересмотра. Целесообразно до конца определить предполагаемое значение молекулярной трансформации в целом для выбора терапии на различных этапах течения опухолевого про-

цесса. Все перечисленные аспекты еще только предстоит изучить. Проведение дополнительных клинических исследований и многофакторный анализ данных в неоднородных подгруппах больных ТНРМЖ позволит приблизить решение задач по ведению данной категории больных.

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena-filial FGBU "NMIITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Андреев Д.А., Кашурников А.Ю., Завьялов А.А. Клинически значимые молекулярные маркеры в новой дифференцированной терапии рака молочной железы с тройным негативным фенотипом (РМЖ эр-/пр-/HER2-). Сборник научных трудов. М.: НИИОЗММ, 2020; с. 89-94 [Andreev DA, Kashurnikov Alu, Zav'yalov AA. Klinicheski znachimye molekuliarnye markery v novoi differentsirovannoi terapii raka molochnoy zhelezy s troinym negativnym fenotipom (RMZh er-/pr-/HER2-). Sbornik nauchnykh trudov. Moscow: NIOZMM, 2020; p. 89-94 (in Russian)].
3. MEDtalks, Tol J, Jager A, Smorenburg C, Konings I. SABCS 2021 journal deel 3. Triple negatief Mammacarcinoom. Published 2021. Available at: <https://www.medtalks.nl/sabcs2021journaldeel3>. Accessed: 31.03.2022.
4. Altundag K. Some subgroups might get less benefit from adjuvant olaparib trial in high-risk, HER2-negative and germline BRCA2 BRCA1- or BRCA2-mutated early breast cancer patients. *J BUON*. 2021;26(5):2202.
5. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-405. DOI:10.1056/NEJMoa2105215
6. Adjuvant Olaparib Improves Disease-Free Survival in Early, High-Risk, BRCA-Mutated, HER2- Breast Cancer. *Oncologist*. 2021;26 Suppl 3(Suppl 3):S3-4. DOI:10.1002/onco.13863
7. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, et al. VPI-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(5):566-8. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.008
8. Tarantino P, Corti C, Schmid P, et al. Immunotherapy for early triple negative breast cancer: research agenda for the next decade. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):23. DOI:10.1038/s41523-022-00386-1
9. Jacobson A. Pembrolizumab Improves Outcomes in Early-Stage and Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2022;27(Suppl. 1):S17-8. DOI:10.1093/oncol/oyac014
10. National Library of Medicine. A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients (c-TRAK-TN). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03145961>. Accessed: 04.04.2022.
11. Turner N, Swift C, Jenkins B, et al. Abstract GS3-06: Primary results of the cTRAK TN trial: A clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect minimal residual disease and trigger intervention in patients with moderate and high risk early stage triple negative breast cancer. *Cancer Res*. 2022;82:GS3-06. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-GS3-06
12. Sant M, Bernat-Peguera A, Felipe E, Margeli M. Role of ctDNA in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2). DOI:10.3390/cancers14020310
13. Larribere L, Martens UM. Advantages and Challenges of Using ctDNA NGS to Assess the Presence of Minimal Residual Disease (MRD) in Solid Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5698. DOI:10.3390/cancers13225698
14. MEDtalks International, Verschoor N. SABCS 2021 Circulerende tumorcellen en tumor-DNA als prognostische biomarkers. Published 2022. Available at: <https://www.medtalks.nl/sabcsnoortjeverschoor>. Accessed: 19.05.2022.
15. Barroso-Sousa R, Trippa L, Lange P, et al. Nimbus: A phase II study of nivolumab plus ipilimumab in metastatic hypermutated HER2-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(15\_suppl):TPS1115. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS1115
16. Healo. Nivolumab plus ipilimumab shows benefit in metastatic HER2-negative breast cancer. Published 2021. Available at: <https://www.healo.com/news/hematology-oncology/20211210/nivolumab-plus-ipilimumab-shows-benefit-in-metastatic-her2negative-breast-cancer>. Accessed: 04.04.2022.
17. Daiichi Sankyo and AstraZeneca. Datopotamab Deruxtecan Continues to Show Promising Durable Response and Disease Control in Patients with Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Published 2021. Available at: [https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202112/20211207\\_E2.pdf](https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202112/20211207_E2.pdf). Accessed: 04.04.2022.
18. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO); Семиглазова Т.Ю., Шарашендзе С.М. Новости в лекарственном лечении больных раком молочной железы по материалу виртуального конгресса ESMO2020. Published 2020. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru>. Ссылка активна на 04.04.2022 [Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO); Semiglazova TYu, Sharashenidze SM. News in the drug treatment of patients with breast cancer based on the materials of the virtual congress ESMO2020. Published 2020. Available at: <https://rosoncweb.ru>. Accessed: 04.04.2022 (in Russian)].
19. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(12):1623-49. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010
20. Daiichi Sankyo Inc. Datopotamab Deruxtecan Continues to Show Promising Durable Response and Disease Control in Patients with Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Published 2021. Available at: <https://www.bloomberg.com/press-releases/2021-12-07/datopotamab-deruxtecan-continues-to-show-promising-durable-response-and-disease-control-in-patients-with-metastatic-triple>. Accessed: 07.04.2022.
21. El Bairi K, Haynes HR, Blackley E, et al. The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):150. DOI:10.1038/s41523-021-00346-1
22. Loi S, Salgado R, Adams S, et al. Tumor infiltrating lymphocyte stratification of prognostic staging of early-stage triple negative breast cancer. *NPJ breast cancer*. 2022;8(1):3. DOI:10.1038/s41523-021-00362-1
23. McAnena PF, McGuire A, Ramli A, et al. Breast cancer subtype discordance: impact on post-recurrence survival and potential treatment options. *BMC Cancer*. 2018;18(1):203. DOI:10.1186/s12885-018-4101-7
24. Boman C, Zerdes I, Mårtensson K, et al. Discordance of PD-L1 status between primary and metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102257. DOI:10.1016/j.ctrv.2021.102257
25. Yao JH, Zhang WQ, Shao Y, et al. Molecular phenotype discordance between primary and synchronous metastatic lesions of breast cancer and its determinant role in guiding treatment decisions: a case report. *Am J Transl Res*. 2020;12(9):5866-73.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022

# Противоопухолевый эффект и качество жизни: есть ли необходимость жертвовать? Клиническое наблюдение: длительный и безопасный контроль над болезнью при помощи комбинации рибоциклиба с летрозолом

К.С. Гречухина<sup>✉</sup>, К.А. Воронцова, Д.А. Филоненко, П.С. Тютюнник, В.В. Щадрова, Л.Г. Жукова  
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Метастатический люминальный В HER2-негативный рак молочной железы (HR+/HER2- мПМЖ) является одним из наиболее распространенных подтипов РМЖ, занимая одно из ведущих мест в мировой структуре заболеваемости и смертности среди женщин. Текущим «золотым стандартом» лечения 1-й линии определена комбинация ингибиторов CDK4/6 с ингибиторами ароматазы, среди которых выделяют рибоциклиб с летрозолом – единственную на сегодняшний день комбинацию, подтвердившую увеличение общей выживаемости при использовании в 1-й линии. По данным исследования MONALEESA-2, добавление рибоциклиба к летрозолу достоверно увеличило медиану общей выживаемости до 63,9 мес, снижая относительный риск смерти на 24%. Комбинация имеет благоприятный профиль безопасности, токсичность предсказуема и управляема. Развитие нежелательных явлений привело к прерыванию терапии только в 7,5% случаев. Безопасность и эффективность комбинации подтверждена и в исследовании реальной клинической практики CompLEEment-1. Сохранение и улучшение качества жизни является одной из главенствующих задач в лечении пациенток с HR+/HER2- мПМЖ. По данным исследования MONALEESA-2, добавление рибоциклиба значимо влияет на длительность сохранения качества жизни и приводит к уменьшению интенсивности болевого синдрома. Опубликованные данные позволили присвоить комбинации рибоциклиба и летрозола 4 балла по шкале ESMO-MCBS. Безопасность длительного применения комбинации в 1-й линии лечения иллюстрирована множеством собственных клинических наблюдений, одно из которых приведено в данной публикации. Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии у пациентки составила 40 мес, что значительно превышает данные исследований MONALEESA-2 и CompLEEment-1. Максимальный эффект – частичный ответ по RECIST 1.1 (-40%), достигнут через 24 нед и сохранялся на протяжении 24 мес. Клинически пациентка отметила уменьшение выраженности болевого синдрома уже через 8 нед терапии. На фоне терапии удалось поддержать качество жизни, не жертвуя при этом противоопухолевой эффективностью.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, люминальный подтип, качество жизни, рибоциклиб, летрозол

**Для цитирования:** Гречухина К.С., Воронцова К.А., Филоненко Д.А., Тютюнник П.С., Щадрова В.В., Жукова Л.Г. Противоопухолевый эффект и качество жизни: есть ли необходимость жертвовать? Клиническое наблюдение: длительный и безопасный контроль над болезнью при помощи комбинации рибоциклиба с летрозолом. Современная Онкология. 2022;24(3):373–379. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201895

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

Несмотря на успехи в лечении, рак молочной железы (РМЖ) был и остается лидирующим в структуре заболеваемости и смертности женщин от злокачественных опухолей во всем мире [1].

Люминальный (HR+/HER2-) РМЖ составляет порядка 75% всех случаев [2, 3]. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения распространенных форм HR+/HER2-метастатического РМЖ (мПМЖ) является эндокринотерапия [4, 5]. До наступления новой эры комбинированной

эндокринотерапии применялись монотерапия ингибиторами ароматазы (ИА) или препараты, воздействующие на рецепторы эстрогена (селективные модуляторы – SERM, деструкторы – SERD). При проведении большей части клинических исследований новых комбинированных вариантов терапии в качестве «золотого стандарта» для контрольной группы использовалась именно моноэндокринотерапия ИА, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в 1-й линии лечения для которой составляла порядка 14–16 мес [6–8].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Гречухина Катерина Сергеевна – зав. химиотерапевтическим отд-нием Центра амбулаторной онкологической помощи, председатель онкологического консилиума ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Воронцова Карина Андреевна – канд. мед. наук, зав. отд. организации клинических исследований ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2739-8875

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-7224-3111

Тютюнник Павел Станиславович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6410-7355

Щадрова Виктория Васильевна – врач-рентгенолог рентгеновского отд-ния ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-3451-0896

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

<sup>✉</sup>Katerina S. Grechukhina – Department Head, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Karina A. Vorontsova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-2739-8875

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Pavel S. Tyutyunnik – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-6410-7355

Victoria V. Shchadrova – radiologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-3451-0896

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

# Antitumor response and quality of life: is there a need to sacrifice? Clinical observation: long-term and safe control of the disease using a combination of ribociclib with letrozole. Case report

Katerina S. Grechukhina , Karina A. Vorontsova, Daria A. Filonenko, Pavel S. Tyutyunnik, Victoria V. Shchadrova, Liudmila G. Zhukova  
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

## Abstract

Metastatic luminal B HER2-negative breast cancer (HR+/HER2- mBC) occupies a leading place in the global structure of morbidity and mortality among women. The current gold standard of first-line treatment is the combination of CDK4/6 inhibitors with aromatase inhibitors, among which ribociclib with letrozole is distinguished. According to the MONALEESA-2 study, the addition of ribociclib to letrozole significantly increased the median overall survival to 63.9 months, reducing the risk of death by 24%. The safety profile of the combination is manageable, and the development of adverse events led to the interruption of therapy only in 7.5% of cases. A study of the actual clinical practice of ComPLEEment-1 also confirmed the safety and effectiveness of the combination. Maintaining and improving the quality of life is one of the main tasks in the treatment of patients with HR+/HER2- mBC. According to the MONALEESA-2 study, the addition of ribociclib significantly affects the maintenance of quality of life and leads to a decrease in the intensity of pain syndrome. The published data allowed us to assign a combination of ribociclib and letrozole 4 points on the ESMO-MCBS scale. The safety of long-term use of the combination in the first line of treatment illustrated by clinical observation. The patient's progression-free survival during therapy was 40 months, which significantly exceeds the data of the MONALEESA-2 and ComPLEEment-1 studies. The maximum effect (partial response according to RECIST 1.1 -40%) achieved after 24 weeks and persisted for 24 months. Clinically, the patient noted a decrease in the severity of the pain syndrome after 8 weeks of therapy. Against the background of therapy, it was possible to maintain the quality of life without sacrificing antitumor efficacy.

**Keywords:** breast cancer, luminal subtype, quality of life, ribociclib, letrozole

**For citation:** Grechukhina KS, Vorontsova KA, Filonenko DA, Tyutyunnik PS, Shchadrova VV, Zhukova LG. Antitumor response and quality of life: is there a need to sacrifice? Clinical observation: long-term and safe control of the disease using a combination of ribociclib with letrozole. Case report. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):373–379. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201895

К сожалению, около 1/2 пациенток с HR+/HER2- мПМЖ обладают признаками первичной или вторичной эндокринорезистентности и потому не отвечают на стандартную эндокринотерапию [9–11]. Комбинированные подходы эндокринотерапии позволили значительно расширить горизонты возможностей для пациенток.

Развитие злокачественной опухоли неизменно сопряжено с атипичной пролиферацией злокачественных клеток. В норме регуляция клеточного цикла осуществляется различными комплексами циклин-зависимых киназ (CDK). В ответ на получение промитогенных сигналов происходит повышение уровня циклина D, который связывается с комплексом CDK4/6 и фосфорилирует белок Rb, позволяя транскрипционным факторам E2F прекратить сдерживание фазы репликации. Эта контрольная точка и запускает переход клетки из фазы деления клетки G1 в синтетическую S, только после этого могут произойти удвоение ДНК и последующая пролиферация [12, 13].

В опухолевых клетках происходят чрезмерная стимуляция клеточного цикла и гиперстимуляция комплекса циклин D – CDK4/6 [14]. Показано, что в клетках HR+/HER2- мПМЖ активация CDK4/6 сопряжена с эндокринорезистентностью [15, 16]. Именно благодаря этим данным молекулярной биологии ингибиторы CDK4/6 привлекли внимание ученых в качестве противоопухолевых препаратов.

Рибоциклиз – селективный ингибитор CDK4/6, который получил одобрение FDA для лечения HR+/HER2- мПМЖ. Регистративным циклом исследований, который открыл рибоциклибу дорогу в клиническую практику лечения HR+/HER2- мПМЖ, стала программа MONALEESA. Препарат продемонстрировал свою эффективность в лечении HR+/HER2- мПМЖ в 1 и во 2-й линии, значительно увеличив общую выживаемость (ОВ) как у пременопаузальных пациенток (MONALEESA-7), так и постменопаузальных (MONALEESA-2, -3) [17–19]. На сегодняшний день роль рибоциклиба активно изучается в лечении злокачественных опухолей других локализаций: NCT03056833, NCT02645149, NCT03114527, NCT02571829, NCT02292550 [20, 21].

## MONALEESA-2

Одним из исследований, посвященных изучению роли рибоциклиба в лечении HR+/HER2- мПМЖ, стало MONALEESA-2. В него включались постменопаузальные пациентки с люминальным мПМЖ, которые ранее не получали лечения по поводу распространенного заболевания. Пациентки (n=668) рандомизировались в два рукава в соотношении 1:1 и распределялись либо в контрольную группу – моноэндокринотерапии ИА (летрозол 2,5 мг ежедневно), либо в экспериментальную – летрозол + рибоциклиз (600 мг внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день цикла, 1 цикл каждые 4 нед; здесь и далее – 1q4w). Первичной конечной точкой исследования являлась медиана ВВП, вторичными конечными точками – медиана ОВ, частота объективного ответа (ЧОО) и безопасность применения.

Медиана ВВП в исследовании составила 25,3 мес (95% доверительный интервал – ДИ 23,0–30,3) в группе рибоциклиба против 16,0 мес (95% ДИ 13,4–18,2) контрольной группы (рис. 1) [22]. Таким образом, медиана увеличивалась на 9,3 мес, а относительный риск прогрессирования снижался на 43% (отношение рисков – ОР 0,568, 95% ДИ 0,46–0,70) [8].

ЧОО у пациентов с измеряемыми очагами составила 54,5% (из них полный ответ – ПО – 4,3%, частичный ответ – ЧО – 50,2%) в группе рибоциклиба против 38,8% (ПО – 2,9%, ЧО – 35,9%) в группе терапии ИА. Эффект регистрировался уже при первом контроле – через 8 нед уменьшение суммы наибольших измерений целевых очагов зарегистрировано у 76% пациенток.

Преимущества по ВВП и ЧОО реализовались и в отношении увеличения ОВ (рис. 2). Представленные в 2021 г. результаты демонстрируют увеличение медианы ОВ в группе рибоциклиба на 12,5 мес: 63,9 мес против 51,4 мес при медиане наблюдения в 80 мес. Относительный риск смерти снижается на 24%: ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,93;  $p=0,004$  [19]. Примечательно, что с течением времени преимущество в выживаемости при терапии рибоциклибом нарастало: 4-летний анализ показал разницу ОВ в 5,0%, 5-летний –

в 8,4%, а 6-летний – 12,2% (живы 44,2% пациенток из экспериментальной группы и 32% в контрольной).

Подгрупповой анализ как ВВП (рис. 3, а), так и ОВ (рис. 3, б) [19, 23] продемонстрировал уверенное преимущество в группе комбинированной эндокринотерапии у всех пациенток, в том числе при наличии висцеральных метастазов (что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором). Также отмечено и преимущество у пациенток с таким неблагоприятным прогностическим фактором, как наличие мутации в гене *PIK3CA* [8].

С точки зрения качества жизни и суррогатного маркера высокой опухолевой нагрузки (т.е. висцерального криза) оценивали также медиану времени до назначения первой химиотерапии. Она составила 50,6 мес в группе рибоциклиба и 38,9 мес в группе летрозолола (ОР 0,74, 95% ДИ 0,61–0,91).

Профиль нежелательных явлений (НЯ) в MONALEESA-2 на сегодняшний день выглядит ожидаемо. НЯ любой степени развивались у 98,5% пациенток, а частота 3–4-й степени составила 81%. Наиболее часто встречались нейтропения 74,3% (3–4-я степень – 59,6%), лейкопения 32,9% (3–4-я степень – 21%), повышение аланинаминотрансферазы 15,6% (3–4-я степень – 9,3%), повышение аспартатаминотрансферазы 15% (3–4-я степень – 5,7%), удлинение интервала *QTcF* суммарно у 3,3%. Фебрильная нейтропения отмечена у 1,5% пациенток [24].

Важно отметить, что удлинение интервала *QTcF* у всех пациенток протекало бессимптомно и ни у одной пациентки не развилось жизнеугрожающих нарушений ритма *torsade de pointes*.

Обновленный анализ безопасности не выявил отсроченных НЯ или увеличения количества ранее заявленных. Большинство НЯ возникало в первый год наблюдения за пациентками [19].

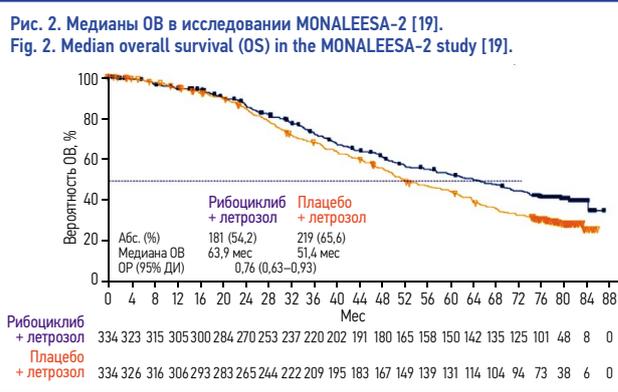
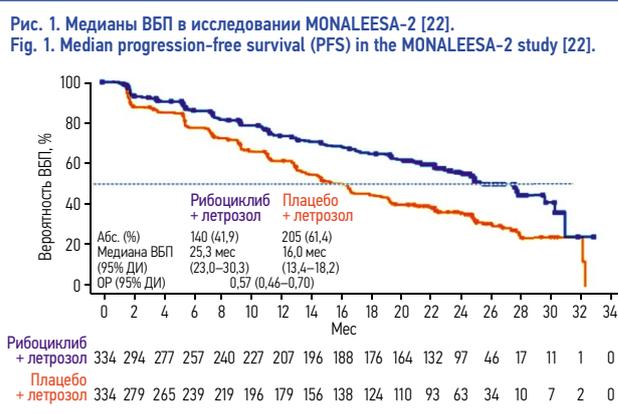
Редукция дозы в связи с НЯ потребовалась 57,5% пациенток, в основном из-за нейтропении (24,9%). Медиана времени до первой редукции дозы рибоциклиба составила 2,9 мес. Отмечено, что обоснованное снижение дозы никак не влияет на эффективность терапии: медиана ОВ в подгруппе «полнодозовых групп» составила 25,3 мес и 27,7 мес в «полнодозовой подгруппе» [25]. Также, несмотря на высокую частоту НЯ, только 7,5% пациенток оказались вынуждены завершить терапию из-за НЯ (на момент обновленного анализа всего завершили терапию 91% пациенток).

**COMPLEMENT-1**

Наиболее масштабным исследованием в классе ингибиторов CDK4/6 стало исследование ComplLEement-1. Это исследование можно трактовать как наиболее приближенное к реальной клинической практике, поскольку в него включалась расширенная популяция пациенток с HR+/HER2- мРМЖ. Рандомизированные клинические исследования, как правило, включают в себя достаточно ограниченную выборку пациенток: с сохранным соматическим статусом и отсутствием метастатического поражения головного мозга [26, 27].

В исследование включались пациентки с любым менструальным статусом, которые ранее не получали эндокринотерапию по поводу HR+/HER2- мРМЖ (при этом допускалась одна линия химиотерапии) [28]. Всего в рамках исследования лечение получили 3246 пациенток (39 из них – мужчины) в стандартном одобренном режиме комбинации рибоциклиба с летрозолом (при необходимости добавлялась оварияльная супрессия агонистами гонадотропин-релизинг-гормона). Дизайн исследования подразумевал 2 фазы: основную (от первого визита/пациента до 18 мес после последнего визита/пациента) и расширенную (follow-on до последнего пациента/визита).

Первичной конечной точкой исследования стало изучение безопасности и переносимости лечения. Оценивалась также частота НЯ специального интереса (НЯСИ): нейтропения, удлинение интервала *QTcF*, гепатобилиарная токсичность. Вторичными конечными точками стали изучение ЧОО, ВВП. Также оценивалось качество жизни согласно опроснику FACT-B.



При медиане наблюдения 25,4 мес медиана ВВП составила 27,1 мес (95% ДИ 25,7–НД), а вероятность отсутствия признаков прогрессирования болезни на момент 24 мес составила 54,7% (95% ДИ 52,5–56,8); рис. 4. Полученные результаты оказались сопоставимы с результатами MONALEESA-2 (25,3 мес) и MONALEESA-7 (23,8 мес) [8, 29].

ЧОО составила 43,6% (из них 40,9% – ЧО, 2,7% – ПО) для пациенток с измеряемой болезнью, что несколько меньше, чем в исследованиях MONALEESA-2 (52,7%) и MONALEESA-7 (51%). Это объясняется расширенной популяцией пациенток, включающей и предлеченных химиотерапией, и имеющих большее количество метастатически пораженных органов [8, 29, 30].

Профиль НЯ не отличался от цикла исследований MONALEESA. Всего НЯ, связанные с лечением, зарегистрированы у 95,2% пациенток, из них 3–4-й степени – у 67,5%. Как уже отмечено, в ComplLEement-1 особое внимание уделялось НЯСИ: нейтропения зарегистрирована в 74,5% (3–4-я степень – 57,2%) случаев, повышение аланинаминотрансферазы – в 16,2% (3–4-я степень – 7,7%), повышение аспартатаминотрансферазы – в 14,1% (3–4-я степень – 5,7%), удлинение *QTcF* – в 6,7% (3–4-я степень – 1,0%) случаев.

Медиана времени до развития нейтропении 3–4-й степени составила 17,1 нед. Как правило, после 8 нед терапии вероятность развития этого НЯ резко снижается. Только у 1,1% пациенток развилась фебрильная нейтропения. В структуре пациенток, которым потребовалась приостановка лечения или редукция дозы, нейтропения как причина этого занимала лидирующие позиции: 52,9 и 18,4% соответственно.

Большинство пациенток, у которых развилось удлинение интервала *QTcF*, требовали только активного мониторинга и не приостанавливали терапию, а потому продолжили прием рибоциклиба в дозе 600 мг [31]. Среди всех пациенток, которые прервали терапию из-за любого НЯ, удлинение интервала потребовало прерывания терапии и редукции дозы только в 1,2 и 0,6% случаев. Стоит отметить, что на фоне терапии рибоциклибом необходимо избегать назначения препаратов, которые также могут удлинять интервал *QTcF* (например, амиодарон, клари-

Рис. 3. Фрагменты forest-plot подгруппового анализа ВБП (а) и ОВ (b) в исследовании MONALEESA-2 [19, 23].  
Fig. 3. Fragments of forest-plot subgroup analysis of PFS (a) and OS (b) in the MONALEESA-2 study [19, 23].

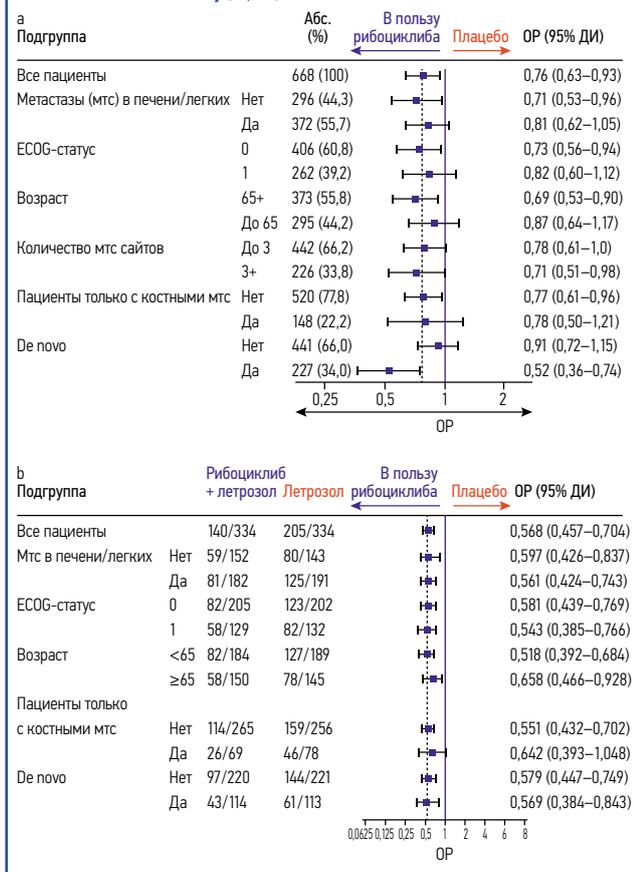


Рис. 4. Кривая Каплана–Мейера в отношении ВБП по локальной оценке исследователей [28].  
Fig. 4. Kaplan–Meier curve for PFS locally estimated by researchers [28].

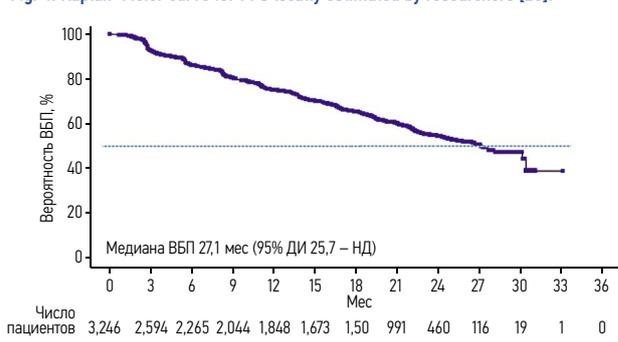
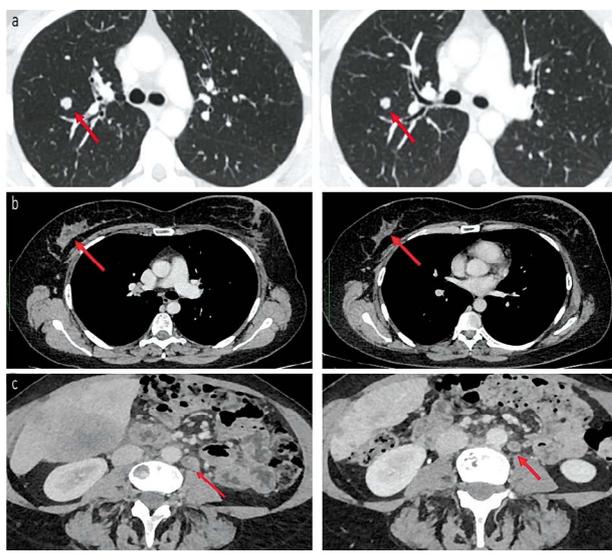


Рис. 5. КТ-снимки, выполненные до начала лечения и после 30 циклов. Красными стрелками отмечены опухолевые очаги: а – метастаз в легком, b – первичная опухоль в молочной железе, с – метастатический лимфатический узел.  
Fig. 5. CT scans before treatment and after 30 cycles. Red arrows indicate tumor foci: a – metastasis in the lung, b – primary tumor in the breast, c – metastatic lymph node.



тромицин, лоратадин и т.д.), а также принимать препарат в утренние часы ввиду особенностей его физиологического удлинения в вечернее время [32, 33]. Также важно отметить, что возраст пациентки не влияет на частоту развития этого НЯ: в подгрупповом анализе MONALEESA-2 не отмечено различия между возрастными (старше 65 лет) и молодыми пациентками [34].

Примечательно, что с течением времени вероятность развития НЯСИ у пациенток снижалась: у наибольшего числа НЯСИ развивались в течение первого года терапии, значительно снижаясь в течение последующего года и далее.

В качестве отражения результатов рандомизированных исследований мы приводим реальный клинический случай из нашей повседневной практики.

### Клинический случай: долгий контроль над болезнью у пациентки с висцеральными метастазами

Пациентка Р. 62 лет – женщина, которая ведет активный образ жизни, занимает административный пост и растит внуков. С жалобами на непрекращающийся в течение 3 мес непродуктивный кашель и боль в пояснице обратилась к терапевту по месту жительства. При дообследовании на компьютерной томографии (КТ) выявлены множественные вторичные образования легких, в связи с чем пациентка направлена к онкологу в Центр. Детальный осмотр пациентки выявил опухоль правой молочной железы, биопсия которой подтвердила злокачественный характер (инвазивный неспецифический РМЖ 2-й степени злокачественности). Иммуногистохимический анализ выявил позитивную экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона (РЭ 8 баллов и РП 8 баллов по Allred), отсутствие экспрессии HER2/неу (0), высокий пролиферативный индекс Ki-67 (60%). Таким образом, суррогатный фенотип опухоли определен как люминальный В, HER2-негативный.

В рамках дообследования для определения распространенности болезни пациентке выполнены КТ и остеосцинтиграфия, которые выявили первичную опухоль молочной железы до 48×32 мм с аксиллярной лимфаденопатией, множественное милиарное поражение легких (не менее 30 очагов, максимальный – до 15 мм), два солитарных метастаза в печени до 35×28 мм и компрессионный перелом литически пораженного позвонка ThXII. Сумма наибольших измерений таргетных очагов составила 101 мм. Таким образом, в марте 2018 г. пациентке морфологически верифицирован диагноз: рак правой молочной железы T2N2M1, IV стадия, метастатическое поражение легких, печени, костей. Люминальный В, HER2-негативный подтип. Лабораторные анализы не выявили отклонений, SpO<sub>2</sub> при пульсоксиметрии составила 95%. Учитывая возраст и естественную менопаузу более 10 лет, статус пациентки определен как постменопауза.

Для пациентки принципиально важным являлось сохранить привычный ей будничные ритм и внешний вид, поддержать качество жизни и, конечно, добиться противоопухолевого эффекта. Всем этим критериям отвечала терапия, назначенная пациентке по решению онкоконсилиума в апреле 2018 г.: рибоциклиб 600 мг/сут с 1-го по 21-й день цикла + летрозол 2,5 мг/сут ежедневно – 1q4w. Также назначена терапия золедроновой кислотой 4 мг (на фоне приема препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>) 1q4w на протяжении 12 мес с последующим переходом на режим 1q3m.

С апреля 2018 г. пациентка начала лечение в запланированном режиме. Первыми эффектами, которые пациентка ощутила субъективно уже через 8 нед, стали уменьшение интенсивности боли в поясничном отделе и снижение частоты приступов кашля. Объективные данные (оценка по КТ согласно критериям RECIST1.1) подтвердили уменьшение суммы наибольшего размера таргетных очагов на 10%, что укладывалось в стабилизацию заболевания. Максимальный эффект лечения достигнут через 24 нед – отмечено выраженное уменьшение размеров первичной опухоли и метастатических очагов, что соответствовало ЧО (-40%; рис. 5). Наиболее крупные очаги в легких уменьшились в рамках стабилизации, а более мелкие исчезли вовсе. Клинически пациентку перестали беспокоить боль в пояснице и приступы кашля ( $SpO_2$  – 98%).

При контроле клинического анализа крови перед С3D1 (цикл 3, день 1) у пациентки выявлена нейтропения 3-й степени, в связи с чем начало цикла отложено. Нейтропения разрешилась до 2-й степени через 9 дней, С3 начат в дозе 600 мг. Перед С4D1 у пациентки повторно выявлена нейтропения 3-й степени, которая разрешилась через 7 дней, однако, учитывая повторное возникновение НЯ, с начала С4D1 доза рибоциклиба редуцирована на 1 уровень до 400 мг/сут. Других НЯ у пациентки не выявлено, интервал  $QTcF$  на протяжении всего времени лечения оставался в пределах нормы. Болевой синдром в области грудины, грудного отдела позвоночника и правого плеча возобновился только через 37 циклов.

Пациентка продолжала терапию до октября 2021 г. (время приема рибоциклиба составило 40 мес, 39 циклов). При контрольном обследовании выявлено прогрессирование в виде появления новых метастатических очагов в костях и парааортальных лимфатических узлах. Во время терапии пациентке выполнили генетический анализ *PIK3CA*, выявлена мутация H1047R. Учитывая полученные данные, пациентке назначена терапия ингибитором Р3К алпелисидом в комбинации с фулвестрантом, которую она продолжает принимать и на момент написания статьи (7 мес).

### Качество жизни

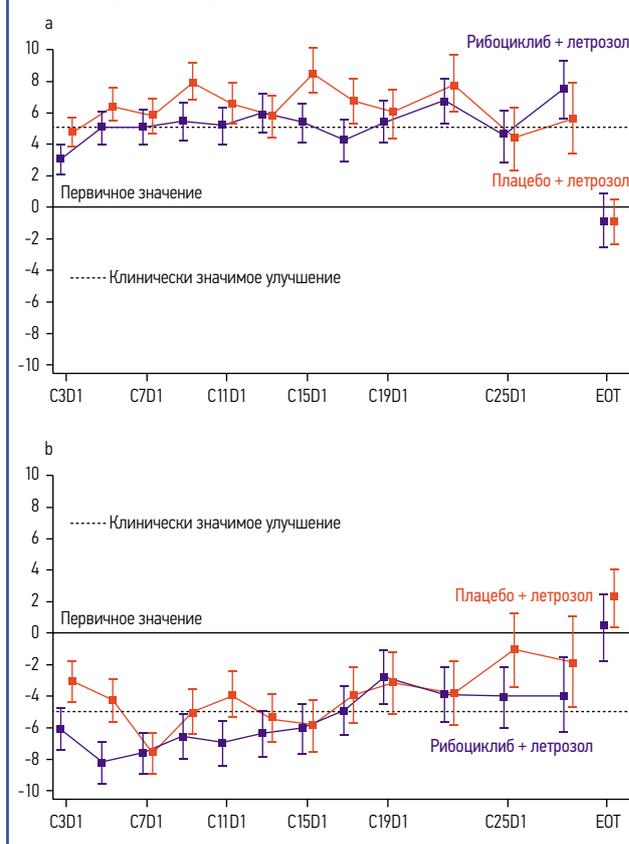
Одним из наиболее значимых результатов терапии HR+/HER2- мРМЖ остается не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение ее качества [35]. Важно отметить, что оптимальный терапевтический эффект может рассматриваться только как клинический ответ в отсутствие ухудшения качества жизни, о чем регулярно напоминают нам рекомендации зарубежных онкологических сообществ (ESMO, NCCN) [5, 11]. Качество жизни пациента тесно связано с эффективностью и переносимостью препарата, а также с приверженностью лечению [36]. Например, НЯ химиотерапии могут быть достаточно серьезными и субъективно неприятными и приводить к значительному снижению качества жизни [37].

Взаимосвязь между качеством жизни и ВБП в рандомизированных клинических исследованиях не всегда хорошо изучена [38]. Однако в 2021 г. P. Fasching и соавт. опубликовали данные о том, что улучшение качества жизни по опроснику EORTC QLQ-C30 прямо коррелировало с долей пациентов, у которых отмечена более длительная ОВ [39]. Принимая во внимание положительные результаты исследования эффективности рибоциклиба, важно рассмотреть и качество жизни на фоне терапии [40].

В исследовании MONALEESA-2 изучалось несколько показателей качества жизни: общее качество, время до ухудшения состояния пациенток, а также интенсивность болевого синдрома. Для объективизации данных использовали опросники EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23, а также BPI-SF [41, 42]. Пациенты заполняли опросники каждые 8 нед в течение первых 18 мес, далее каждые 12 нед до окончания лечения по любой из причин.

Добавление рибоциклиба не ухудшило качество жизни пациенток: среднее изменение качества жизни по оценке EORTC QLQ-C30 от первоначального значения не име-

Рис. 6: а – изменение количества баллов по опроснику качества жизни EORTC QLQ-C30. Клинически значимое изменение оценено как >5 баллов (отмечено пунктиром); б – изменение интенсивности болевого синдрома при оценке опросника EORTC QLQ-C30. Клинически значимое изменение оценено как >5 баллов (отмечено пунктиром) [45].  
Fig. 6: а – change in the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire score. A clinically significant change was rated as >5 points (indicated by dashed lines); б – change in pain intensity assessed by the EORTC QLQ-C30 questionnaire. A clinically significant change was rated as >5 points (indicated by a dashed line) [45].



ло статистически значимых различий между группами (ОР 0,89, 95% ДИ 0,67–1,18); рис. 6, а [43, 44].

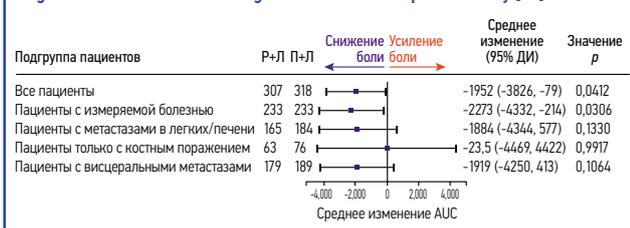
При оценке симптомов, которые влияют на качество жизни пациентов, анализировали количество баллов по опроснику EORTC QLQ-C30: слабость ( $30,9 \pm 23,9$  против  $31,4 \pm 24,2$ ), тошнота и рвота ( $7,3 \pm 15,3$  против  $8,6 \pm 17,8$ ), диарея ( $8,1 \pm 16,8$  против  $7,1 \pm 16,4$ ). Наибольшее количество баллов соответствовало наиболее выраженной интенсивности симптома. Полученные данные свидетельствуют о том, что симптомы менее выражены у групп пациентов, получивших рибоциклиб, пусть и не статистически достоверно [45].

Также добавление рибоциклиба не сказалось на ухудшении когнитивных и социальных функций: различия между средними баллами опросника на момент завершения исследования между двумя группами статистически незначимы.

Качество жизни поддерживалось до момента завершения исследования, что может говорить о том, что прогрессирование заболевания играет негативную роль в отношении этого показателя. При подгрупповом анализе отмечено, что время до ухудшения состояния увеличивалось у пациенток, у которых не наступало событие в анализе ВБП (т.е. прогрессирование или смерть) вне зависимости от факта добавления рибоциклиба [43]. Однако принимая во внимание, что медиана ВБП в группе рибоциклиба оказалась гораздо выше, чем в группе летрозола, возможно, что результаты могут быть несколько скомпрометированы.

Крайне важен контроль болевого синдрома. В кросс-секционном исследовании, которое включило в себя 1072 пациентки с мРМЖ, отмечено, что помимо контроля качества жизни контроль болевого синдрома входит в топ-десять самых важных проблем [46]. В исследовании MONALEESA-2

Рис. 7. Эксплораторный AUC-анализ среднего изменения интенсивности болевого синдрома между двумя группами при оценке EORTC QLQ-C30. Более отрицательное значение означает большее снижение интенсивности боли [45].  
Fig. 7. Exploratory AUC analysis of the mean change in pain intensity between the two groups assessed by the EORTC QLQ-C30 questionnaire. A greater negative value means a more significant decrease in pain intensity [45].



интенсивность болевого синдрома значительно снижалась при приеме рибоциклиба уже через 8 нед терапии (рис. 6, b) [47]. Клинически значимое различие сохранялось вплоть до 15-го цикла приема препарата [43]. Главные исследователи в США и Германии проанализировали американскую и немецкую популяцию пациентов: достигнуто снижение среднего балла интенсивности болевого синдрома на 50% (40% в немецком анализе) в группе рибоциклиба и на 12,5% (20% в немецком анализе) в группе плацебо [47, 48].

Для того чтобы достоверно оценить эффективность комбинации в снижении болевого синдрома, на протяжении всего исследования проведен эксплораторный анализ. Среднее изменение AUC составило -1952 в пользу рибоциклиба (95% ДИ -3826--79;  $p=0,0412$ ), что подтверждает данные опросника EORTC QLQ-C30 [43]. При подгрупповом анализе отмечено, что снижение болевого синдрома достигнуто в различных подгруппах пациенток, в том числе при наличии висцеральных метастазов или изолированно костных метастазов (рис. 7).

В исследовании MONALEESA-3 качество жизни также не ухудшалось при добавлении рибоциклиба: среднее изменение от первоначального значения QLQ-C30 статистически не различалось между группами. Время до ухудшения общего самочувствия на 10% в группе рибоциклиба значительно увеличивалось (ОР 0,81, 95% ДИ 0,61–1,1). В различных сферах жизни медиана времени до ухудшения состояния на 10% также увеличивалась при использовании комбинированного подхода в сравнении с фулвэстрантом: физического состояния (38,7 мес против 34,9 мес), эмоционального состояния (38,6 мес против 30,4 мес), социального состояния (39,6 против 38,8 мес). Ухудшение болевого синдрома на фоне терапии рибоциклибом также происходило в более поздние сроки, чем на фулвэстранте (ОР 0,77, 95% ДИ 0,57–10,05) [49, 50].

В исследовании MONALEESA-7 показатели являлись сходными: время до ухудшения состояния на 10% значительно удлинялось при добавлении рибоциклиба: 35,8 мес против 23,3 мес соответственно (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52–0,86). Также отмечено снижение интенсивности болевого синдрома уже через 8 нед терапии [29, 51].

## Обсуждение

Комбинация ингибитора CDK4/6 рибоциклиба с летрозолом назначена пациентке в соответствии с отечественными и международными рекомендациями как наиболее предпочтительная опция 1-й линии для HR+/HER2- мРМЖ на основании исследования MONALEESA-2 [4, 5, 11].

В исследование MONALEESA-2 включались пациентки со схожими проявлениями болезни, как и у пациентки Р.: постменопауза, висцеральные метастазы (в том числе в легких и печени), de novo метастатическая болезнь. Подгрупповой анализ как ВВП, так и ОВ выявил преимущество в группе рибоциклиба для всех этих факторов (факторы, относящиеся к пациентке, отмечены \* на рис. 3).

ВВП для пациентки составила 40 мес, что значительно превышает медиану ВВП в исследованиях MONALEESA-2 (25,3 мес) и ComPLEEment-1 (27,1 мес), даже несмотря на такой негативный прогностический фактор, как наличие мутации в гене *PIK3CA*. В исследовании MONALEESA-2 эффект в группе пациенток с этой мутацией в опухоли также в пользу рибоциклиба.

Максимальный эффект лечения – ЧО по критериям RECIST 1.1, который достигнут через 24 нед и продолжался на протяжении 24 мес. Примечательно, что первое уменьшение суммы наибольших размеров целевых очагов зарегистрировано через 8 нед терапии, как и в исследованиях MONALEESA-2 и ComPLEEment-1.

В соответствии с исследованиями у пациентки отмечено уменьшение интенсивности болевого синдрома через 8 нед. Контроль над ним сохранялся в течение практически всей длительности лечения. Вероятнее всего, повторное появление боли связано с развивающимся прогрессированием, что подтверждено на следующем контрольном обследовании через 2 мес.

Пожеланием пациентки стало сохранение качества жизни, что оправдалось при назначении терапии. Можно с уверенностью утверждать, что терапия рибоциклибом как минимум не ухудшила качество жизни, а привела к ее улучшению, позволяя контролировать болевой синдром.

Добавление рибоциклиба доказало свою эффективность при удовлетворительной переносимости и приемлемом профиле токсичности как в регистрационном исследовании, так и в исследовании на широкой популяции и в реальной клинической практике. На основании результатов исследований MONALEESA-2 и MONALEESA-3 рибоциклибу присвоены 4 балла (за оба исследования суммарно 8 баллов) по шкале ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale), которая комплексно оценивает препарат с точки зрения ОВ, ВВП, ЧОО, качества жизни и токсичности и позволяет ранжировать лечебную противоопухолевую терапию от 1 до 5 баллов (от меньшего к большему) [52, 53]. На сегодняшний день это наибольшая сумма баллов для препаратов класса ингибиторов CDK4/6: абемациклиб – 7 баллов (MONARCH-2,-3), палбоциклиб также 7 баллов (PALOMA-2,3) [54–57].

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

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

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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. DOI:10.3322/caac.21492
- Gnant M. The role of mammalian target of Rapamycin (mTOR) inhibition in the treatment of advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep*. 2013;15:14-23. DOI:10.1007/s11912-012-0277-1
- Gnant M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer: Importance of mTOR inhibition. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12:1579-89. DOI:10.1586/era.12.138
- Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные Опухоли*. 2021;11:119-57 [Tiuliandin SA, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2021;11:119-57 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32:1475-95. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-36. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:3638-46. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155
- Hortobagyi G, Stemmer S, Burris H, 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*. 2019;30(11):1842. DOI:10.1093/annonc/mdz215
- Fox EM, Arteaga CL, Miller TW. Abrogating endocrine resistance by targeting ERα and PI3K in breast cancer. *Front Oncol*. 2012;2:145. DOI:10.3389/FONC.2012.00145
- Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:233-47. DOI:10.1146/ANNUREV-MED-070909-182917
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-Cell Lymphomas. Version 12022. 2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Accessed: 29.03.2022.
- 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
- Caldon CE, Daly RJ, Sutherland RL, Musgrove EA. Cell cycle control in breast cancer cells. *J Cell Biochem*. 2006;97:261-74. DOI:10.1002/jcb.20690
- Shapiro GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24:1770-83. DOI:10.1200/JCO.2005.03.7689
- Thangavel C, Dean JL, Ertel A, et al. Therapeutically activating RB: Reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:333-45. DOI:10.1530/ERC-10-0262
- Miller TW, Balko JM, Fox EM, et al. ERα-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. *Cancer Discov*. 2011;1:338-51. DOI:10.1158/2159-8290.CD-11-0101
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med*. 2020;382:514-24. DOI:10.1056/nejmoa1911149
- Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New Engl J Med*. 2019;381:307-16. DOI:10.1056/NEJMoa1903765
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA. LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal. *Ann Oncol*. 2021;32:S1283-346.
- 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;23:3251. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-3157
- ClinicalTrials.gov n.d. Available at: <https://clinicaltrials.gov/> Accessed: 29.03.2022.
- 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;29:1541-7. DOI:10.1093/ANNONC/MDY155
- Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):123. DOI:10.1186/S13058-018-1050-7
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med*. 2016;375:1738-48. DOI:10.1056/nejmoa1609709
- Burris HA, Chan A, Bardia A, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;125:679-86. DOI:10.1038/s41416-021-01415-9
- Aapro MS, Köhne C-H, Cohen HJ, Extermann M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist*. 2005;10:198-204. DOI:10.1634/THEONCOLOGIST.10-3-198
- Lin NU, Amiri-Kordestani L, Palmieri D, et al. CNS metastases in breast cancer: Old challenge, new frontiers. *Clin Cancer Res*. 2013;19:6404-18. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0790
- de Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al. Full population results from the core phase of ComPLEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;189:689-99. DOI:10.1007/s10549-021-06334-0
- Harbeck N, Franke F, 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;12:1758835920943065. DOI:10.1177/1758835920943065
- Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New Engl J Med*. 2019;381:307-16. DOI:10.1056/NEJMoa1903765
- Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174:597-604. DOI:10.1007/S10549-019-05133-Y/FIGURES/5
- Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F, et al. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: Gender and age differences. *J Electrocardiol*. 1999;32:33-43. DOI:10.1016/S0022-0736(99)90019-5
- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89:1363-72. DOI:10.1136/heart.89.11.1363
- Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167:659-69. DOI:10.1007/s10549-017-4523-y
- Yardley DA. MONALEESA clinical program: A review of ribociclib use in different clinical settings. *Future Oncol*. 2019;15:2673-86. DOI:10.2217/fon-2019-0130
- Miles D, Minckwitz G, Seidman AD. Combination Versus Sequential Single-Agent Therapy in Metastatic Breast Cancer. *Oncologist*. 2002;7:13-9. DOI:10.1634/theoncologist.2002-0013
- Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27(1):32. DOI:10.1186/1756-9966-27-32
- Kovic B, Guyatt G, Brundage M, et al. Association between progression-free survival and health-related quality of life in oncology: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016;6:e012909. DOI:10.1136/bmjopen-2016-012909
- Fasching PA, Harbeck N, Jerusalem G, et al. 233P Association of quality of life (QOL) with overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in the MONALEESA-3 (ML-3) and ML-7 trials. *Ann Oncol*. 2021;32:S460. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.516
- Villacampa G, Paré L, Hernando C, et al. Abstract P4-10-04: Health-related quality of life (HRQoL) in hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer patients treated with ribociclib plus letrozole or chemotherapy. *Cancer Res*. 2022;82:P4-10-04-P4-10-04. DOI:10.1158/1538-7445.sabcs21-p4-10-04
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European organization for research and treatment of cancer QOL-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365-76. DOI:10.1093/jnci/85.5.365
- Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: First results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2756-68. DOI:10.1200/JCO.1996.14.10.2756
- Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: Results from MONALEESA-2. *J Clin Oncol*. 2017;35:133. DOI:10.1200/JCO.2017.35.31\_SUPPL.133
- Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + letrozole: Results from MONALEESA-2. *J Clin Oncol*. 2017;35:1020. DOI:10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.1020
- Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170:535-45. DOI:10.1007/s10549-018-4769-z
- Hollen PJ, Msaouel P, Gralla RJ. Determining issues of importance for the evaluation of quality of life and patient-reported outcomes in breast cancer: results of a survey of 1072 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151:679-86. DOI:10.1007/s10549-015-3420-5
- Janni W, Alba E, Bachelot T, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169:469-79. DOI:10.1007/s10549-017-4658-x
- Yardley DA, Hart L, Favret A, et al. Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study. *Clin Breast Cancer*. 2019;19:268-77.e1. DOI:10.1016/j.clbc.2019.02.007
- Fasching PA, Beck JT, Chan A, et al. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. *Breast*. 2020;54:148-54. DOI:10.1016/j.breast.2020.09.008
- Pernas S, Villagrasa P, Vivancos A, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + fulvestrant: Results from MONALEESA-3. *Ann Oncol*. 2018;29:viii90. DOI:10.1093/ANNONC/MDY272.282
- Lu Y-S, Bardia A, Vázquez RV, et al. Updated overall survival (OS) and quality of life (QoL) in premenopausal patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) who received ribociclib (RIB) or placebo (PBO) plus goserelin and a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in the MONALEESA-7 (ML-7). *Ann Oncol*. 2019;30:v106. DOI:10.1093/annonc/mdz242.003
- scorecard 9 1 | ESMO n.d. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-9-1>. Accessed: 01.04.2022.
- scorecard 161 1 | ESMO n.d. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-161-1>. Accessed: 01.04.2022.
- scorecard 160 1 | ESMO n.d. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-160-1>. Accessed: 01.04.2022.
- scorecard 159 1 | ESMO n.d. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-159-1>. Accessed: 01.04.2022.
- scorecard 6 1 | ESMO n.d. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-6-1>. Accessed: 01.04.2022.
- scorecard 7 1 | ESMO n.d. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-7-1>. Accessed: 01.04.2022.

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 29.07.2022

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 04.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Опыт лечения радиоиндуцированной ангиосаркомы молочной железы у пациентки с первично-множественным поражением молочной железы и мочевого пузыря. Клинический случай

Э.В. Семенов<sup>1,2</sup>, Д.Д. Гасымлы<sup>1,2</sup>, А.В. Зюзюкина<sup>✉1,2</sup>, Р.А. Зуков<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия

## Аннотация

Среди первично-множественных злокачественных образований рак молочной железы встречается наиболее часто и в большинстве случаев сочетается со второй молочной железой, телом матки, желудком, толстой кишкой, кожей, яичником. Ангиосаркома молочной железы – достаточно редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом. Основным фактором риска возникновения радиоиндуцированной ангиосаркомы является лучевая терапия на область молочной железы. Диагностика основывается на клинической картине, результатах морфологического и иммуногистохимического заключений. Единых стандартов лечения данной патологии нет, применяются хирургический метод, системная терапия, а также лучевая терапия. В статье представлен клинический случай пациентки 1952 года рождения, у которой в 2014 г. диагностирован первично-множественный синхронный рак: рак левой молочной железы IIА стадии (cT2N0M0); рак мочевого пузыря I стадии (cT1cN0M0). После комплексного лечения пациентка получала адъювантную эндокринотерапию тамоксифеном. В декабре 2018 г. появились единичные образования синюшного цвета в области послеоперационного рубца, в последующем в течение месяца – бурный рост образований на коже, с тенденцией к их слиянию и некрозу. С подозрением на рецидив заболевания отправлена на биопсию образований. Иммуноморфологическая картина соответствует ангиосаркоме кожи молочной железы. Выполнена простая мастэктомия. Через 3 мес – продолженный рост ангиомиосаркомы в мягкие ткани передней грудной стенки. Пациентке проведены иссечение опухоли мягких тканей грудной клетки и послеоперационной курс лучевой терапии: разовая очаговая доза 2,5 Гр, суммарная очаговая доза 50 изоГр. При контрольных осмотрах с января по декабрь 2021 г. данных в пользу продолженного роста и рецидива заболевания нет. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует опыт диагностики и лечения радиоиндуцированной ангиосаркомы у пациентки с первично-множественным синхронным поражением молочной железы и мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** первично-множественный рак, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, радиоиндуцированная ангиосаркома

**Для цитирования:** Семенов Э.В., Гасымлы Д.Д., Зюзюкина А.В., Зуков Р.А. Опыт лечения радиоиндуцированной ангиосаркомы молочной железы у пациентки с первично-множественным поражением молочной железы и мочевого пузыря. Клинический случай. Современная Онкология. 2022;24(3):380–383. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201687

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

В Российской Федерации наблюдается тенденция к ежегодному увеличению числа больных с первично-множественными (ПМ) злокачественными новообразованиями (ЗНО). За последние 10 лет заболеваемость ПМ ЗНО в РФ существенно возросла: если в 2011 г. данный показатель составлял 17,3 случая на 100 тыс. населения, то в 2020 г. – 36,0 [1]. В 2020 г. впервые выявлено 52 740 ПМ опухолей, что составляет 9,5% от всех впервые выявленных ЗНО. Абсолютное число больных с ПМ опухолями, состоящих на диспансерном учете в 2020 г., составило 232 626, что соответствует 5,9% от общего числа пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением [1].

Среди ПМ ЗНО у женщин наиболее распространен рак молочной железы (РМЖ) в сочетании с другими ЗНО (вто-

рая молочная железа, тело матки, желудок, толстая кишка, кожа, яичники). На долю РМЖ среди всех ПМ ЗНО приходится от 8 до 21,9%. В ряде исследований отмечено, что синхронный ПМ РМЖ составляет от 9,2 до 14%, тогда как метасинхронный – до 86–90,8% [2, 3]. Причем выявлена статистически значимая разница в возрастном распределении больных синхронным и метасинхронным РМЖ. Отмечено преобладание больных молодого возраста среди пациенток, страдающих метасинхронным вариантом заболевания.

Согласно литературным данным, ПМ рак урологических локализаций встречается у 4,7–14,8% [4, 5]. ПМ ЗНО наиболее часто поражают предстательную железу (35%), мочевой пузырь (35%), почки (11%) [6]. Для женщин с поражением мочевыделительных органов характерно сочетание с опухолью

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зюзюкина Алена Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-онколог КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: alena-vz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6758-4800

**Семенов Эдуард Васильевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. поликлиникой КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского»

**Гасымлы Дюня Джамильевна** – аспирант каф. онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-онколог КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского». ORCID: 0000-0002-0247-9831

**Зуков Руслан Александрович** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», глав. врач КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», ФГБУ ФСНКЦ. ORCID: 0000-0002-7210-3020

✉ **Alena V. Zyuzukina** – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center. E-mail: alena-vz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6758-4800

**Edward V. Semenov** – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center

**Dyunya D. Gasymlly** – Graduate Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center. ORCID: 0000-0002-0247-9831

**Ruslan A. Zukov** – D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center, Federal Siberian Research Clinical Centre. ORCID: 0000-0002-7210-3020

# Experience in the treatment of radioinduced angiosarcoma of the breast in a patient with primary multiple lesions of the breast and bladder. Case report

Edward V. Semenov<sup>1,2</sup>, Dyunya D. Gasymly<sup>1,2</sup>, Alena V. Zyuzukina<sup>1,2</sup>, Ruslan A. Zukov<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>3</sup>Federal Siberian Research Clinical Centre, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

Among the multiple primary malignant tumors, breast cancer is the most common and in most cases it is combined with the second mammary gland, uterine body, stomach, colon, skin and ovary. Breast angiosarcoma is a very rare disease with unfavorable prognosis. Radiation therapy to the area of the breast is considered to be the main risk factor for the radiation-induced angiosarcoma. Diagnosis is based on the clinical aspect, the results of morphological and immunohistochemical findings. There are no uniform standards for the treatment of this pathology; a surgical method, systemic therapy, and radiation therapy are used. The article presents a clinical case of a female patient born in 1952, who was diagnosed with synchronous multiple primary cancer in 2014: stage 2A left breast cancer (cT2N0M0); bladder cancer – stage I (cT1cN0M0). After the complex treatment, the patient received adjuvant endocrine therapy with Tamoxifen. In December 2018, single bluish formations appeared in the area of the postoperative scar, followed by a rapid growth of formations on the skin within a month, with a tendency to merge and necrosis. The patient was sent for biopsy of the formations with suspected recurrence of the disease. Immunomorphological patterns correspond to the angiosarcoma in the skin of the mammary gland. A simple mastectomy was performed. After 3 months, growth of angiomyosarcoma in the soft tissues of the anterior chest wall continued. Excision of the tumor in the soft tissues of the chest was performed and the patient underwent postoperative course of radiation therapy with a single focal dose (SFD) 2.5 Gy, total boost isodose of 50 Gy. At follow-up examinations held from January to December 2021, there is no evidence for continued growth and recurrence of the disease. The presented clinical observation demonstrates the experience of diagnostics and treatment of radiation-induced angiosarcoma in the patient with multiple primary synchronous lesions of the breast and bladder.

**Keywords:** primary multiple cancer, breast cancer, bladder cancer, radioinduced angiosarcoma

**For citation:** Semenov EV, Gasymly DD, Zyuzukina AV, Zukov RA. Experience in the treatment of radioinduced angiosarcoma of the breast in a patient with primary multiple lesions of the breast and bladder. Case report. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):380–383. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201687

ми репродуктивной системы (60,7%), желудочно-кишечно-го тракта (18,0%) и органов головы, шеи и кожи (14,8%) [7].

Ангиосаркома молочной железы – редкое злокачественное заболевание с неблагоприятным прогнозом. Первичная ангиосаркома молочной железы развивается из эндотелиальных клеток сосудистой стенки, составляет менее 1% среди всех сарком мягких тканей [8]. Чаще встречается вторичная (радиоиндуцированная) ангиосаркома молочной железы – от 0,09 до 0,16% [9]. Основным этиологическим фактором является лучевая терапия на область молочной железы, но определена взаимосвязь ангиосаркомы с лимфедемой верхней конечности [8]. В большинстве случаев в клинической картине описывают единичное или множественное поражение кожных покровов в виде бляшек, пятен и узелков, а цвет образований варьирует от красного до фиолетового и черного [8].

Диагностика ангиосаркомы основывается на данных анамнеза, клинической картине, гистологической верификации и иммуногистохимическом исследовании.

Основным методом лечения локализованной формы ангиосаркомы молочной железы является оперативное вмешательство [10], при диссеминированном процессе и рецидиве заболевания используется химиотерапия, а также возможно повторное назначение лучевой терапии на область поражения [8, 11].

В представленном клиническом случае описывается опыт диагностики и лечения ангиомиосаркомы кожи у пациентки после проведенного комбинированного лечения по поводу рака молочной железы и мочевого пузыря.

## Клинический случай

Пациентка Я., 1952 года рождения, впервые обратилась в КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского» в феврале 2014 г. с подозрением на ЗНО левой молочной железы и мочевого пузыря. После дообследования установлен диагноз: первично-множественный синхронный рак. Cancer mammae sinistrae II A стадии (cT2N0M0); cancer vesicae urinariae I стадии (cT1cN0M0).

В марте 2014 г. в условиях круглосуточного стационара выполнена симультанная операция: трансуретральная ре-

секция опухоли мочевого пузыря + расширенная секторальная резекция левой молочной железы по Блохину.

Гистологическое заключение: в мочевом пузыре переходо-клеточный рак II степени клеточной анаплазии с прорастанием в подслизистый слой, без инвазии в мышечную оболочку. В ткани молочной железы с подмышечной клетчаткой – опухолевый узел 25 мм, картина инфильтрирующего железистого рака III степени злокачественности, в 16 удаленных лимфатических узлах – реактивная гиперплазия. Результат иммуногистохимического исследования: HER2neu – 0, ER – 6; PR – 0, Ki67 – 10%.

На основании классификации по системе TNM (7 издание, 2009) установлен диагноз: первично-множественный синхронный рак. Cancer mammae sinistrae II A стадии pT2N0M0 (люминальный B HER2-отрицательный подтип); cancer vesicae urinariae I ст. (pT1cN0M0).

Учитывая отсутствие инвазии в мышечную оболочку мочевого пузыря и средний риск прогрессирования, пациентке проведена внутривезикулярная химиотерапия митомицином С 40 мг внутривезикулярно, 1 раз в неделю в течение 6 нед.

В условиях дневного радиотерапевтического стационара проведен курс дистанционной лучевой терапии на лимфатическом ускорителе электронов Clinac 600 в конформном режиме: на область левой молочной железы с двух встречных полей дана суммарная очаговая доза (СОД) 50 изоГр, на послеоперационный рубец локально до СОД 60 изоГр. В последующем назначена гормонотерапия тамоксифеном 20 мг/сут в течение 5 лет.

В период с июня 2014 по май 2018 г. пациентка регулярно посещала диспансерные осмотры в КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», данных в пользу рецидива и прогрессирования заболевания не наблюдалось.

В декабре 2018 г. в области послеоперационного рубца левой молочной железы появились единичные образования до 3 мм, синюшного цвета. Пациентка проконсультировалась у хирурга по месту жительства, выставлен диагноз гемангиомы кожи левой молочной железы. В последующем пациентка начала отмечать бурный рост образований на коже, с тенденцией к их слиянию и некрозу.

Рис. 1. Фотография молочной железы на момент осмотра, январь 2019 г.  
Fig. 1. Photograph of the breast at examination, January 2019.



Рис. 2. Фотография молочной железы на момент осмотра (вид сбоку), январь 2019 г.  
Fig. 2. Photograph of the breast at examination (side view), January 2019.



Рис. 3. Результаты комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии, июнь 2019 г.  
Fig. 3. Results of combined positron emission and X-ray computed tomography, June 2019.

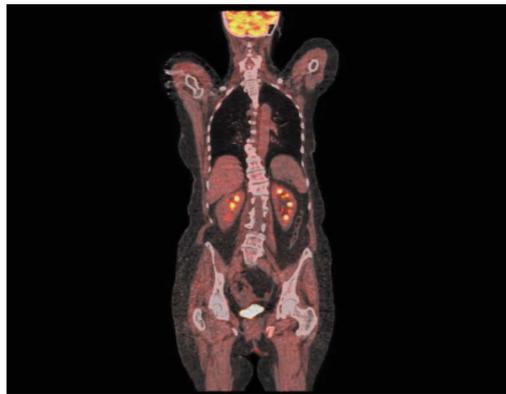


Рис. 4. Фотография пациентки на момент осмотра, 07.2019.  
Fig. 4. Photograph of the patient at examination, July 2019.



В январе 2019 г. пациентка обратилась к онкологу со следующей клинической картиной: левая молочная железа отечная, тотально замещена множественными образованиями от 5 до 30 мм, синюшного цвета с тенденцией к распаду (рис. 1, 2).

С подозрением на рецидив РМЖ пациентка направлена на биопсию образования. В феврале 2019 г. выполнена биопсия левой молочной железы: гистология – исследованный материал представлен фрагментом кожи, где в сосочковом и сетчатом слое дермы определяются преимущественно перивазальные небольшие скопления клеток крупных размеров, частью напоминающие иммунобласты и клетки Ходжкина. Наряду с описанными клетками отмечается примесь лимфоидных элементов со зрелой морфологией. При иммуногистохимическом исследовании укрупненные клетки экспрессируют CD30 и не экспрессируют CD45LCA, PAX5, CD20, CD15, PCK, SMA, ER, PR, HER2/neu, mammaglobin, CK7, GATA3, S100, SMA. Заключение: иммуноморфологическая картина сложна для интерпретации и крайне подозрительна в отношении лимфопролиферативного заболевания, необходимо провести дифференциальную диагностику между лимфоматозным папулезом, анапластической лимфомой, лимфомой Ходжкина.

При проведении дифференциальной диагностики пересмотрены стекла и блоки за 2014 г., рецидив РМЖ и генерализация рака мочевого пузыря исключена. При выполнении иммуногистохимического исследования достоверно установить морфологический тип опухоли не удалось в связи с недостаточным количеством материала, рекомендовано провести широкую биопсию образования кожи для дальнейшего типирования опухолевой ткани.

В марте 2019 г. выполнена инцизионная биопсия образования кожи левой молочной железы – участок до 5 см в диаметре: гистология – низкодифференцированная карцинома; имму-

ногистохимическое исследование – опухолевые клетки интенсивно мембранно и цитоплазматически экспрессируют CD 31, очагово гетерогенно Factor VIII. Иммуноморфологическая картина соответствует ангиосаркоме кожи молочной железы.

По решению врачебной комиссии КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского» пациентка направлена на санитартную мастэктомию слева.

В апреле 2019 г. выполнена простая мастэктомию слева. С 04.2019 по 06.2019 пациентка наблюдалась в поликлинике онкологического диспансера, данных в пользу продолженного роста не определялось.

В июне 2019 г. выполнена комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография в режиме всего тела с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой – умеренная метаболическая активность фтордезоксиглюкозы в области консолидирующих переломов костей таза слева, что расценено как физиологическое накопление контраста после травмы (рис. 3).

В июле 2019 г. пациентка обратилась на прием с жалобами на образование в области грудины (рис. 4). Выполнено иссечение опухоли мягких тканей грудной клетки, выставлен продолженный рост ангиосаркомы в мягкие ткани передней грудной стенки.

Решением врачебной комиссии от июля 2019 г. пациентка направлена на дистанционную лучевую терапию. В конце августа 2019 г. закончен курс послеоперационной лучевой терапии 6МэВ локально на область рубца на аппарате TrueBeam (разовая очаговая доза 2,5 Гр, СОД 50 изоГр), лечение пациентка перенесла удовлетворительно.

На контрольных осмотрах с января по декабрь 2021 г. данных в пользу продолженного роста, рецидива и генерализации нет. Диагноз: первично-множественный синхронный рак. Cancer mammae sinistrae IIa стадии, pT2N0M0 (люминальный В HER2-отрицательный подтип), состояние после комплексно-

го лечения (радикальная секторальная резекция от 03.2014 + дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) + эндокринотерапия). Cancer vesicae urinariae I ст. (pT1cN0M0), состояние после комбинированного лечения (ТУР мочевого пузыря от 03.2014 + внутривенная химиотерапия митомицином С N.6). Радиоиндуцированная ангиосаркома кожи левой молочной железы, распад, кровотечение. Хирургическое лечение (мастэктомия от 04.2019). Рецидив в области послеоперационного рубца. Состояние после комбинированного лечения (иссечение опухоли от 07.2019 + ДЛТ на послеоперационный рубец от 08.2019).

Пациентке рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

## Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует случай возникновения радиоиндуцированной ангиосаркомы после проведенного комплексного лечения ПМ синхронного поражения молочной железы и мочевого пузыря. Причиной возникновения радиоиндуцированной ангиосаркомы является, скорее всего, лучевая терапия на область молочной железы. Манифестация заболевания спустя 54 мес после лучевой терапии на область молочной железы, согласно литературным данным диагноз ангиосаркомы молочной железы диагностируется в среднем через 77 мес после проведенного комбинированного лечения по поводу ЗНО молочной железы [11].

Для лечения локализованных ангиосарком используется хирургический метод лечения в объеме мастэктомии или иссечения тканей при рецидиве заболевания [10], при этом важным прогностическим фактором безрецидивной выживаемости являются «чистые» края резекции. При диссеминации процесса на обширные площади или рецидиве заболевания, как правило, назначают системное лечение [10]. Литературные данные свидетельствуют о возможности назначения лучевой терапии на область поражения кожных покровов при рецидиве заболевания [8, 11]. В клиническом наблюдении первично использовался хирургический метод лечения – мастэктомия, при рецидиве заболевания выполнена резекция тканей и лучевая терапия на область послеоперационного рубца. Пациентка находится под наблюдением, в течение 25 мес данных в пользу рецидива заболевания нет. Литературные данные свидетельствуют, что частота местных рецидивов после хирургического лечения достигает 70% [11]. Общая выживаемость варьирует в интервале от 5 до 48 мес, безрецидивная выживаемость – в среднем 15,9 мес [11].

## Заключение

Особенностью данного клинического случая является крайне редкое ЗНО кожи левой молочной железы с агрессивным клиническим течением, сложностями дооперационной диагностики заболевания, а также наличием в анамнезе проведенного комбинированного лечения по поводу немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря и ЗНО молочной железы, что, по всей видимости, и послужило триггером в развитии ангиомиосаркомы кожи. Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют клинические рекомендации по лечению данной категории больных, что существенно усложняет выбор тактики. Пациентка находится на активном наблюдении в условиях КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», данных о прогрессировании или генерализации заболевания на сегодняшний день не определяется.

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

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

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')]. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shahzadova. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian).
2. Бобко Ю.И., Савицкий С.Э. Клинические особенности первично-множественного рака молочной железы. *Поволжский онкологический вестник*. 2011;1(1):25–6 [Bobko Yul, Savitsky SE. Clinical features of primary multiple breast cancer. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2011;1(1):25–6 (in Russian)].
3. Кожар В.Л., Луд Н.Г., Соболев В.Н. Первично-множественный рак молочной железы. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 71-й научной сессии сотрудников университета. Витебск, 2016; с. 10–2 [Kozhar VL, Lud NG, Sobol VN. Pervichno-mnozhestvennyi rak molochnoi zhelezy. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 71-i nauchnoi sessii sotrudnikov universiteta. Vitebsk, 2016; p. 10–2 (in Russian)].
4. Kinoshita Y, Singh A, Rovito PM, et al. Double primary cancers of the prostate and bladder: a literature review. *Clin Prostate Cancer*. 2004;3(2):83–6.
5. Inci O, Kaya E, Alagol B, et al. Multiple primary malignant neoplasms in urologic patients. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(1):1–4.
6. Леонов О.В., Слонимская Е.М., Долгих В.Т. Опыт лечения больных с урологической полинеоплазией. *Вопросы онкологии*. 2008;54(2):220–4 [Leonov OV, Slonimskaya EM, Dolgikh VT. Experience in the treatment of patients with urological polynoplasia. *Issues of oncology*. 2008;54(2):220–4 (in Russian)].
7. Леонов О.В., Долгих В.Т., Копыльцов Е.И., Алексеев Б.Я. Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением мочеполювых органов. *Онкоурология*. 2010;6(2):56–60 [Leonov OV, Dolgikh VT, Kopyltsov EI, Alekseev BYa. Primary multiple malignant neoplasms with lesions of the genitourinary organs. *Oncourology*. 2010;6(2):56–60 (in Russian)].
8. Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. *Cancer*. 2003;97(8):1832–40. DOI:10.1002/cncr.11277
9. Lehnhardt M, Bohm J, Hirsch T, et al. Strahlen-induzierte Angiosarkome der Brust. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2017;49(2):103–10 [Lehnhardt M, Bohm J, Hirsch T, et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2017;49(2):103–10 (in German)]. DOI:10.1055/s-0043-106583
10. Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F, et al. Angiosarcomas of the breast: a review of 70 cases. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(6):570–3. DOI:10.1097/COC.0b013e3181131d62
11. Dogan A, Kern P, Schultheis B, et al. Radiogenic angiosarcoma of the breast: case report and systematic review of the literature. *BMC Cancer*. 2018;18(1):463. DOI:10.1186/s12885-018-4369-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022

# Диагностические возможности эндосонографии при первичном и вторичном опухолевом поражении пищевода

З.В. Халаев<sup>1</sup>, Э.А. Сулейманов<sup>2</sup>, О.А. Малихова<sup>3,4</sup>, А.О. Туманян<sup>3</sup>, М.А. Крыловецкая<sup>✉3</sup>, А.Ю. Концевая<sup>3</sup>, А.А. Салимова<sup>3</sup>, М.В. Макарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО «Медицинская компания», семейная клиника «АйМед», Грозный, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Определить диагностическую ценность эндосонографии при первичном и вторичном опухолевом поражении пищевода.

**Материалы и методы.** В период с 2018 по 2022 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина наблюдались и получали лечение 118 пациентов с первичными и вторичными изменениями в пищеводе. Под первичными изменениями подразумевается поражение пищевода непосредственно опухолью, под вторичными – инвазия в стенку пищевода опухоли извне, а также переход опухоли желудка на пищевод.

**Результаты.** Всем пациентам была выполнена эзофагогастродуоденоскопия в сочетании с эндоскопической ультрасонографией. Помимо оценки глубины инвазии опухоли в стенку пищевода и возможного вовлечения других структур на расстоянии до 5 см от пищевода изучалась проксимальная граница опухолевого поражения. Разница в проксимальной границе по данным эзофагогастродуоденоскопии и эндоскопического ультразвукового исследования составила не более 1,0 см. Различия в результатах может быть обусловлено подслизистым характером роста опухоли.

**Заключение.** Как следует из представленных данных, эндоскопическое ультразвуковое исследование является важнейшим методом диагностики в определении проксимальной границы первичного и вторичного опухолевого поражения пищевода, а также для оценки степени инвазии стенки пищевода, что в дальнейшем играет важную роль для выбора тактики лечения.

**Ключевые слова:** эндосонография, рак пищевода, рак желудка, проксимальная граница опухоли

**Для цитирования:** Халаев З.В., Сулейманов Э.А., Малихова О.А., Туманян А.О. Крыловецкая М.А., Концевая А.Ю., Салимова А.А., Макарова М.В. Диагностические возможности эндосонографии при первичном и вторичном опухолевом поражении пищевода. Современная Онкология. 2022;24(3):384–388. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201884

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>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

<sup>✉</sup>Mariia A. Krylovetskaia – Endoscopist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: mariyakrilo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0868-3948

Халаев Залимхан Вахамуродович – зав. эндоскопическим отд-нием ООО «Медицинская компания», семейная клиника «АйМед». ORCID: 0000-0003-0688-2879

Zalimkhan V. Khalaev – Department Head, Medical Company, AiMed Family Clinic. ORCID: 0000-0003-0688-2879

Сулейманов Эльхан Абдуллаевич – проф. РАН, д-р мед. наук, гл. науч. сотр. научно-образовательного отд. ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-5140-0245

Elkhan A. Suleymanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, National Medical Radiology Research Center. ORCID: 0000-0002-5140-0245

Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. эндоскопическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0829-7809

Olga A. Malikhova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-0829-7809

Туманян Армен Овикович – д-р мед. наук, врач-эндоскопист, вед. науч. сотр. эндоскопического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-5863-5197

Armen O. Tumanyan – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5863-5197

Концевая Анна Юрьевна – канд. мед. наук, врач-эндоскопист эндоскопического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-5816-9106

Anna Yu. Kontsevaya – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5816-9106

Салимова Алина Абдуловна – врач-эндоскопист эндоскопического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5614-8405

Alina A. Salimova – Endoscopist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5614-8405

Макарова Мария Владимировна – ординатор эндоскопического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5277-7757

Mariia V. Makarova – Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5277-7757

# Diagnostic potential of endosonography in primary and secondary esophageal tumors: retrospective study

Zalimkhan V. Khalaev<sup>1</sup>, Elkhana A. Suleymanov<sup>2</sup>, Olga A. Malikhova<sup>3,4</sup>, Armen O. Tumanyan<sup>3</sup>, Mariia A. Krylovetskaia<sup>3</sup>, Anna Yu. Kontsevaya<sup>3</sup>, Alina A. Salimova<sup>3</sup>, Mariia V. Makarova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Company, AiMed Family Clinic, Grozny, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To determine the diagnostic value of endosonography in primary and secondary esophageal tumors.

**Materials and methods.** Between 2018 and 2022, 118 patients with primary and secondary esophageal changes were managed at the Blokhin National Medical Research Center for Oncology. Primary changes imply invasion of the esophagus directly by a tumor, secondary changes mean invasion of the esophageal wall by a tumor from outside, and the transition of a tumor from the stomach to the esophagus.

**Results.** All patients had esophagogastroduodenoscopy combined with endoscopic ultrasound performed. Besides estimating the tumor invasion depth in the esophageal wall and the possible involvement of other structures at a distance up to 5 cm from the esophagus, the proximal margin of the tumor was examined. According to esophagogastroduodenoscopy and endoscopic ultrasound examination, the difference in the proximal margin was not more than 1.0 cm. The difference in results may be due to the submucosal nature of tumor growth.

**Conclusion.** Endoscopic ultrasound examination is the most important diagnostic method to determine the proximal margin of the primary and secondary esophageal tumors and evaluate the degree of invasion into the esophageal wall, which is an essential factor for the treatment choice.

**Keywords:** endosonography, esophageal cancer, gastric cancer, proximal tumor margin

**For citation:** Khalaev ZV, Suleymanov EA, Malikhova OA, Tumanyan AO, Krylovetskaia MA, Kontsevaya AYU, Salimova AA, Makarova MV. Diagnostic potential of endosonography in primary and secondary esophageal tumors: retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):384–388. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201884

## Введение

Рак пищевода – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки пищевода [1]. Основной морфологической формой рака пищевода является плоскоклеточный рак (ороговевающий или неороговевающий) – в 95% случаев, в 5% случаев морфологически определяется аденокарцинома [2]. Рак пищевода характеризуется ранним метастазированием, преимущественно лимфогенным путем. Также метастазирование осуществляется гематогенным и имплантационным путем, что встречается реже. Его распространенность, по данным А.Д. Каприна и соавт., за 2021 г. составила 9,5 больного на 100 тыс. населения. Заболеваемость раком пищевода варьируется в зависимости от региона и популяции. Общая 5-летняя выживаемость колеблется от 15 до 25% во всем мире, и это шестая ведущая причина смерти мужчин от рака. Летальность больных в течение 1 года с момента установления диагноза составила 51,9% [3].

Ведущая роль в диагностике патологических изменений в пищеводе принадлежит эндоскопическому методу, который включает эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) в сочетании с эндоскопической ультрасонографией (ЭндоУЗИ), который позволяет произвести визуальную оценку опухолевого поражения, получить материал для морфологического и иммуногистохимического исследований, а также оценить глубину опухолевой инвазии и состояние лимфатического коллектора.

Решающее значение в стадировании рака пищевода имеет сочетание компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и ЭндоУЗИ. После исключения отдаленных метастазов с помощью лучевых методов диагностики следующим важным шагом в стадировании является использование ЭндоУЗИ для оценки глубины инвазии опухоли в стенку пищевода и возможного вовлечения других структур на расстоянии до 5 см от пищевода [4].

Чувствительность и специфичность ЭндоУЗИ при определении глубины опухоли составляет от 80 до 90% и более 90% соответственно, с повышенной точностью для местнораспространенного процесса. А вот чувствительность ЭндоУЗИ для определения поражения регионарных лимфатических узлов составляет 84,7%, специфичность – 84,6%,

при использовании тонкоигольной аспирации подозрительных узлов показатели увеличиваются до 96,7 и 95,5% соответственно [5].

Однако определение глубины поражения опухолью стенки пищевода с помощью ЭндоУЗИ на ранних стадиях заболевания отличается меньшей точностью и составляет около 60% [6]. Особенно сложно дифференцировать опухоли, которые прорастают в собственную мышечную оболочку (Т2), и опухоли, прорастающие в адвентициальную оболочку (Т3). Различие является критически важным, так как оно определяет, каким пациентам будет проведено хирургическое вмешательство, а кому – выполнены малоинвазивные эндоскопические операции.

В настоящее время не существует инструментального метода исследования, позволяющего с абсолютной достоверностью оценить как степень инвазии опухоли в стенку пищевода, так и количество пораженных регионарных лимфатических узлов. Данные, получаемые в ходе комплексного обследования, взаимодополняемы и лишь в совокупности позволяют определить стадию, максимально приближенную к послеоперационному морфологическому исследованию удаленного препарата.

## Материалы и методы

В период с 2018 по 2022 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина наблюдались и получали лечение 118 пациентов с первичным и вторичным опухолевым поражением пищевода (инвазия в стенку пищевода опухоли извне, а также переход опухоли желудка на пищевод). Был осуществлен анализ клинического материала пациентов с первичным и вторичным поражением пищевода, получивших лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и наблюдавшихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При формировании групп исследования проведен анализ документации пациентов: историй болезни, амбулаторных карт, протоколов операций, протоколов эндоскопических исследований, протоколов гистологических и цитологических исследований, выписных эпикризов 118 пациентов. Все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 66 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом рака пищевода, во 2-ю – 52 больных со вторич-

ным поражением пищевода (инвазия в стенку пищевода извне, переход опухоли желудка на пищевод). Всем пациентам проведено комплексное обследование, в ходе которого выполнены ЭГДС, а также ЭндоУЗИ.

## Результаты

В 1-й группе были 66 пациентов, из них 22 (33,3%) – женщины и 44 (66,7%) – мужчины. Средний возраст составил 55,5 года. Изучение проксимального края опухоли позволило констатировать, что по данным ЭГДС у 16 (24,3%) был рак среднегрудного отдела пищевода, у 50 (75,8%) – нижнегрудного, а по данным ЭндоУЗИ у 5 (7,6%) был рак верхнегрудного отдела пищевода, у 16 (24,3%) – среднегрудного, у 45 (68,2%) – нижнегрудного (табл. 1).

При сопоставлении результатов ЭГДС и ЭндоУЗИ у 56 (84,8%) человек проксимальная граница опухоли совпала, а у 10 (15,2%) отличалась. Различие между результатами ЭГДС и ЭндоУЗИ может быть обусловлено подслизистым характером роста опухоли. Разница в проксимальной границе составила не более 1,0 см.

Анализ распределения пациентов по степени распространенности первичной опухоли (индекс T классификации TNM) по данным ЭндоУЗИ демонстрирует преобладание стадии T3 (45 пациентов) – рак с инвазией субсерозной соединительной ткани, без распространения на висцеральную брюшину (серозу), и T2 (11 пациентов) – рак с инвазией мышечного слоя. Реже встречалась стадия T1a (6 пациентов) – рак с инвазией слизистой оболочки, включая ее собственную или мышечную пластинку. Редко (в одинаковой степени) отмечались стадия T1b3 (2 пациента) – рак с инвазией всей толщи подслизистого слоя (1500 мкм и более) и стадия T4a (2 пациента) – рак с инвазией висцеральной брюшины (серозы); табл. 2.

Для иллюстрации последнего приводим рис. 1, 2, где представлена эндоскопическая и эндосонографическая картина стадии T4a.

В 9 (13,6%) случаях пациентам в связи с выставленной стадией 4 было отказано в проведении оперативного вмешательства. В схемах химиотерапии назначенной данной группе пациентов были использованы следующие препараты: цисплатин, фторурацил и таксаны.

В 57 (86,4%) случаях было назначено оперативное лечение в различном объеме. Хирургическое лечение в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой желудочным стеблем было выполнено 50 (87,7%) пациентам. Проведена предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) перед хирургическим лечением 47 (82,5%) пациентов. У данной группы пациентов использованы следующие схемы: DCF и mDCF (доцетаксел, цисплатин, фторурацил), FOLFOX (оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил) или TC (паклитаксел, карбоплатин) курсом 6–8 нед. А также проведена лучевая терапия 18 МЭВ с разовой очаговой дозой 1,8–2 Гр и суммарной очаговой дозой до 41,4–50 Гр. В 4,5% случаев (3 пациента) проведена периперационная ХЛТ с применением такой схемы, как FLOT (доцетаксел, кальция фолинат, оксалиплатин, фторурацил), при которой 2–3 курса химиотерапии назначались до операции, а 3–4 курса – после нее.

У 20 (40%) пациентов после проведенной ХЛТ отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли. У 23 (46%) пациентов – стабилизация процесса, проявляющаяся в сохранении границ опухоли на прежнем уровне, а также отсутствие появления новых, ранее не выявленных метастазов. У 7 (14%) пациентов, несмотря на проведенное лечение, отмечается отрицательная динамика, у 5 (10%) – проявившаяся в виде увеличения границ опухоли, а у 2 (4%) – в виде появления новых регионарных метастазов.

У 7 (12,3%) пациентов была выполнена резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое. У всех пациентов после проведения операции полученный материал был направлен на гистологическое исследование. В 100% случаев край резекции пищевода – R0. Нами осуществле-

Таблица 1. Проксимальный край опухоли по результатам ЭГДС и ЭндоУЗИ  
Table 1. Proximal tumor margin by esophagogastroduodenoscopy and endoscopic ultrasound

Отдел пищевода	Число пациентов (n=66)	
	проксимальная граница по данным ЭГДС, абс. (%)	проксимальная граница по данным ЭндоУЗИ, абс. (%)
Верхнегрудной	–	5 (7,6)
Среднегрудной	16 (24,3)	16 (24,3)
Нижнегрудной	50 (75,8)	45 (68,2)

Таблица 2. Распределение пациентов по данным ЭндоУЗИ в зависимости от глубины инвазии первичной опухоли (индекс T классификации TNM)  
Table 2. Distribution of patients by the depth of primary tumor invasion according to endoscopic ultrasound pattern (T index of TNM classification)

Стадия T по данным ЭндоУЗИ	T1a	T1b3	T2	T3	T4a
Число пациентов, абс. (%)	6 (9,1)	2 (3,0)	11 (16,7)	38 (57,6)	9 (13,6)

Таблица 3. Результаты оценки степени распространенности первичной опухоли (индекс T классификации TNM) по данным гистологического послеоперационного исследования и ЭндоУЗИ пациентов, которым на I этапе было выполнено хирургическое лечение (n=57)  
Table 3. The results of primary tumor extent assessment (T index of TNM classification) according to postoperative histological examination and endoscopic ultrasound in patients who received surgical treatment at the I stage (n=57)

Стадия Число пациентов	T1	T1a	T1b3	T2	T3
По данным ЭндоУЗИ		6	2	11	38
По данным гистологического послеоперационного исследования	1	0	0	12	44

Таблица 4. Степень инвазии стенки пищевода опухолью извне  
Table 4. Invasion of the esophageal wall by an external tumor

Степень инвазии опухоли стенки пищевода опухолью извне	Число пациентов (n=22), абс. (%)
Инвазия серозной оболочки	5 (22)
Инвазия серозной и мышечной оболочки	13 (59)
Инвазия всех слоев стенки пищевода	4 (18)

но сравнение стадирования по данным гистологического послеоперационного исследования и ЭндоУЗИ (табл. 3).

При сравнении результатов гистологического исследования и заключения ЭндоУЗИ процент совпадения составил 80,9%, таким образом, правильное стадирование по результатам ЭндоУЗИ выполнено у 46 пациентов.

По данным морфологического заключения в 95,5% (63 пациента) случаев диагноз соответствовал плоскоклеточному раку пищевода, в 4,5% (3 пациента) – аденокарциноме.

Во 2-ю группу включены 52 пациента с вторичным поражением пищевода, включающим инвазию в стенку пищевода опухоли извне, а также переход опухоли желудка на пищевод: 10 (25,7%) женщин и 42 (74,3%) мужчины. Средний возраст составил 58,2 года.

Основной жалобой, предъявляемой пациентами данной группы, являлась дисфагия, выявленная у 43 (85,7%) человек, а также желудочно-кишечное кровотечение – в 9 (6,5%) случаях.

Первая подгруппа включала 22 пациента с инвазией опухоли в стенку пищевода извне с разной степенью глубины поражения: от адвентиции и до слизистой оболочки, прорастая всю глубину слизистой оболочки пищевода.

Пациентам данной подгруппы в ходе обследования выполнено ЭГДС в сочетании с ЭндоУЗИ. По результатам проведенного ЭГДС и ЭндоУЗИ картина инвазии серозной оболочки наблюдалась у 5 (22%) пациентов, серозной и мышечной оболочки – у 13 (59%), всех слоев стенки пищевода – у 4 (18%); табл. 4. Таким образом, на основании изложенных данных показано, что у 81% пациентов были выявлены по

Рис. 1. Эндоскопическая картина аденокарциномы нижнегрудного отдела пищевода, развившейся на фоне пищевода Барретта.  
Fig. 1. Endoscopic image of the lower thoracic esophagus adenocarcinoma occurred in a patient with Barrett's esophagus.

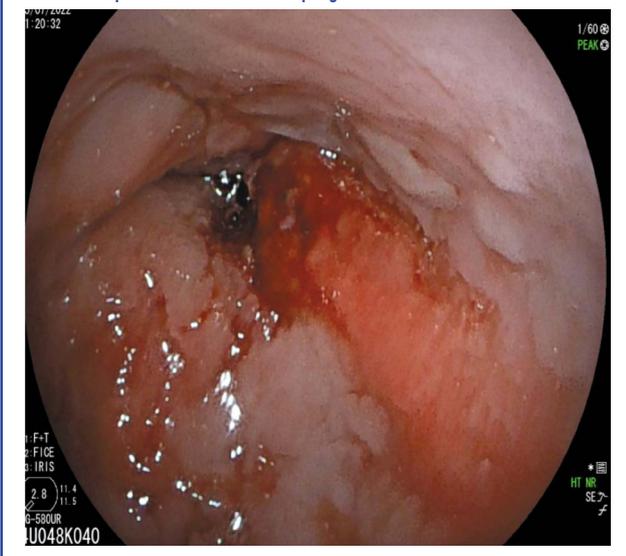


Рис. 2. Эндосонографическая картина опухоли нижнегрудного отдела пищевода. На фото: сканирование из просвета пищевода. Инвазия опухоли на все слои стенки пищевода.  
Fig. 2. Endosonographic image of a lower thoracic esophageal tumor. Pictured: a scan from the esophageal lumen. Tumor invasion into all layers of the esophageal wall.

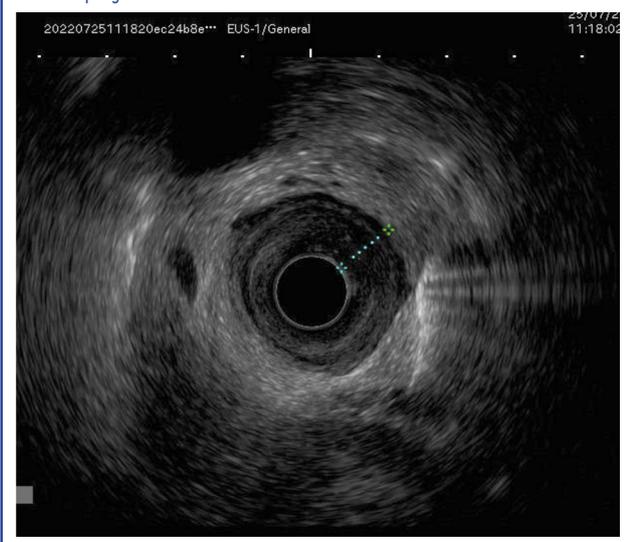
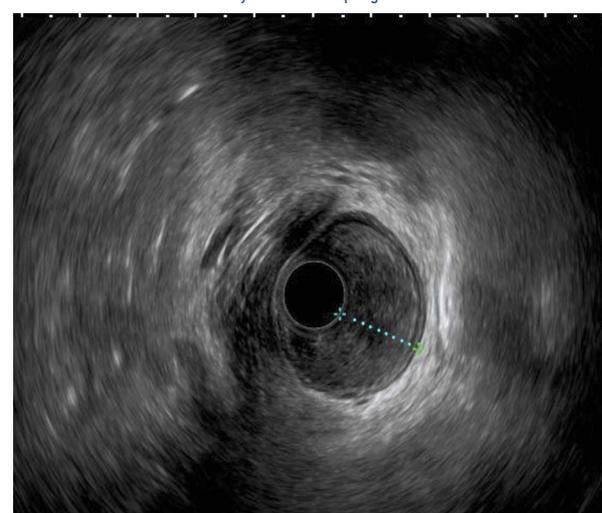


Рис. 3. Эндоскопическая картина инфильтративно-язвенной формы рака проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода. На фото: проксимальная граница опухоли при осмотре из просвета пищевода. Осмотр в узкоспектральном режиме.  
Fig. 3. Endoscopic image of the infiltrative ulcerative form of proximal gastric cancer with involvement of the abdominal segment of the esophagus. Pictured: proximal tumor margin, view from the esophageal lumen. Narrow-spectrum mode examination



Рис. 4. Эндосонографическая картина опухоли проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода. На фото: сканирование из просвета пищевода. Инвазия опухоли на все слои стенки пищевода.  
Fig. 4. Endosonographic image of a proximal gastric tumor with involvement of the abdominal segment of the esophagus. Pictured: a scan from the esophageal lumen. Tumor invasion into all layers of the esophageal wall.



результатам ЭндоУЗИ изменения в стенке пищевода при интактной слизистой оболочке по результатам гастроскопии, что в очередной раз подчеркивает важность проведения ультразвукографии.

Всем больным данной группы проведено лечение в различном объеме, которое планировалось в зависимости от степени поражения, обнаруженном при комплексном обследовании. При поражении стенок пищевода T1-T4, без пораженных лимфатических узлов (N0) или с пораженными лимфатическими узлами (N1-3), применялось химиолучевое лечение либо неoadъювантная ХЛТ в сочетании с дальнейшим хирургическим лечением [7].

При поражении стенок пищевода T1-T4, с выявленными отдаленными метастазами (M1), проводились химиолучевое лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия, брахитерапия с целью купирования дисфагии, наложение гастростомы или еюностомы, стентирование пищевода [8].

Вторая подгруппа включала 30 больных с распространением рака тела и проксимального отдела желудка на абдо-

минальный сегмент пищевода. Всем им также были проведены ЭГДС и ЭндоУЗИ. При сопоставлении результатов ЭГДС и ЭндоУЗИ у 25 (76,7%) человек проксимальная граница опухоли совпала, а у 7 (23,3%) отличалась. Различие данных относительно проксимальной границы опухоли подтверждает большую площадь распространения опухолевого процесса по результатам ЭндоУЗИ и составляет до 1 см. Различие между результатами ЭГДС и ЭндоУЗИ может быть обусловлено подслизистым характером роста опухоли (рис. 3, 4).

Всем пациентам проведено хирургическое лечение. В 100% случаев край резекции пищевода – R0. По данным морфологического заключения во всех случаях диагноз соответствовал аденокарциноме.

Как следует из представленных данных, ЭндоУЗИ является важнейшей методикой в определении проксимальной границы первичного и вторичного опухолевого поражения пищевода, определении степени инвазии опухоли для выработки дальнейшей тактики лечения.

## Заключение

Своевременная диагностика новообразований пищевода остается одним из самых уязвимых разделов в онкологии. Сочетание эндоскопических и рентгенологических методов в подавляющем большинстве случаев позволяет определить сам факт наличия опухолевого поражения пищевода, а также оценить его протяженность и глубину инвазии. Одним из наиболее ценных методов в диагностике новообразований пищевода является ЭГДС, имеющая сравнительно широкий спектр возможностей, включающий визуальную оценку состояния слизистой оболочки пищевода, получение биопсийного материала для цитологической и гистологической оценки поражения, а также определение протяженности опухоли пищевода. Как правило, данное исследование сочетают с проведением ЭндоУЗИ. Это позволяет расширить возможности диагностики за счет определения глубины опухолевой инвазии, что особенно важно для обоснования осуществления эндоскопической резекции при раннем раке пищевода – эффективного и малотравматичного метода лечения. Также этот сочетанный метод эндоскопического обследования позволяет установить вовлечение соседних структур в опухолевый процесс, что необходимо для разработки адекватной лечебной тактики. В настоящее время в диагностике опухолевого поражения пищевода используется несколько лучевых методов. К рентгенологическим методикам относят КТ, в частности ПЭТ/КТ, а также магнитно-резонансную томографию. КТ за счет своей разрешающей способности позволяет достаточно достоверно судить о локализации, протяженности, размерах опухоли, а также вовлечении в опухолевый процесс соседних структур средостения и регионарном лимфогенном метастазировании. Однако оптимальной стратегией визуализации/стадирования является комплексный подход: сочетание ЭндоУЗИ, КТ грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением и интегрированной ПЭТ/КТ. ЭндоУЗИ является предпочтительным методом оценки первичной опухоли пищевода – Т-компонента. ПЭТ/КТ играет ограниченную роль в оценке критерия Т из-за невозможности дифференцировать параметры T1, T2 и T3 и в идентификации неоперабельной инвазии в соседние структуры. Обычное ЭндоУЗИ (7,5 МГц) может дифференцировать распространенные карциномы T3/T4 и T1/T2 более чем в 80% случаев; однако точная дифференциация между инвазией слизистой и подслизистой (SM) затруднена. Помимо размера лимфатических узлов разрешающая способность ЭндоУЗИ позволяет оценить такие характеристики, как форма, структура, четкость контуров, эхо-

генная плотность, и более четко разграничить корковый и мозговой слой лимфатического узла. Таким образом, повышается информативность исследования по сравнению с другими известными способами определения критерия N. В то же время выявление микрометастазов в лимфатических узлах возможно только при гистологическом исследовании. Важен тот факт, что при выполнении процедуры ЭндоУЗИ пищевода возможно оценить и топировать как лимфатические узлы средостения (нижние, средние, верхние параэзофагальные, парааортальные, бифуркационные, паратрахеальные), так и лимфоузлы брюшной полости (паракардиальные, зоны чревного ствола, по ходу печеночной, селезеночной, левой желудочной артерий, зоны большой кривизны желудка).

В представленном исследовании на значительном клиническом материале показана высокая эффективность ЭндоУЗИ пищевода и определены ее возможности в уточняющей диагностике первичных и вторичных поражений пищевода.

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

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

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

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

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2007 [Davydov MI, Stilidi IS. Rak pishchevoda. Moscow: Izdatel'skaia gruppa RONTs. Prakticheskaiia meditsina, 2007 (in Russian)].
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М., 2015 [Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy. Pod red. NI Perevodchikovoi, VA Gorbunovoi. Moscow, 2015 (in Russian)].
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. О.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. OV Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTC" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
4. Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc.* 2010;24:1380–6. DOI:10.1007/s00464-009-0783-x
5. Ishihara R, Goda K, Oyama T. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal adenocarcinoma: introduction of Japan Esophageal Society classification of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol.* 2019;54(1):1–9. DOI:10.1007/s00535-018-1491-x
6. May A, Günter E, Roth F, et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut.* 2004;53(5):634–40. DOI:10.1136/gut.2003.029421
7. Иванов С.М. Химиолучевая терапия рака пищевода. *Практическая онкология.* 2008;9(1):21–6 [Ivanov SM. Khimioluchevaia terapiia raka pishchevoda. *Prakticheskaiia onkologiya.* 2008;9(1):21–6 (in Russian)].
8. Канаев С.В., Щербakov А.М., Тюреева Е.И. Консервативное лечение местнораспространенного и неоперабельного рака пищевода: возможности и перспективы. *Вопросы онкологии.* 2012;58(2):199–202 [Kanaev SV, Shcherbakov AM, Tiurieva EI. Konservativnoe lechenie mestnorasprostranennogo i neoperabel'nogo raka pishchevoda: vozmozhnosti i perspektivy. *Voprosy onkologii.* 2012;58(2):199–202 (in Russian)].



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 12.07.2022

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 04.10.2022

OMNIDOCTOR.RU



# Неoadъювантная химиотерапия в лечении больных раком прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза

А.А. Невольских<sup>1,2</sup>, В.А. Авдеенко<sup>✉1,2</sup>, А.С. Белохвостова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Михалева<sup>1</sup>, Т.П. Почуев<sup>1</sup>, Р.Ф. Зибиров<sup>1,2</sup>, С.А. Иванов<sup>1,2,4</sup>, А.Д. Каприн<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>2</sup>Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

Рак прямой кишки (РПК) является одной из ведущих локализаций в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и мире. Стандартным подходом к лечению больных с местно-распространенными формами РПК является проведение химиолучевой терапии (ХЛТ) с отсроченным хирургическим вмешательством. Применение такого подхода в последние десятилетия позволило снизить частоту местных рецидивов до 10% и менее. Вместе с тем примерно 1/3 пациентов умирают от отдаленных метастазов. В этой связи одной из основных задач в лечении больных местно-распространенным РПК с неблагоприятными факторами прогноза является профилактика отдаленного метастазирования. Раннее начало системного лекарственного лечения, до выполнения хирургического вмешательства, направлено на решение этой задачи. Проведение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) вместо ХЛТ при РПК позволяет избежать лучевых реакций и повреждений, возникающих у части больных. Двухкомпонентные оксалиплатинсодержащие режимы являются наиболее изученным вариантом НАХТ при лечении больных неметастатическим РПК. При этом, несмотря на различия в применяемых схемах лечения и количестве циклов, отмечаются хорошая переносимость метода, отсутствие влияния на частоту послеоперационных осложнений и в целом регистрируются удовлетворительные результаты, сравнимые с эффектами ХЛТ. НАХТ в сочетании с таргетными препаратами, а также трехкомпонентные режимы химиотерапии являются перспективными и многообещающими схемами лечения больных РПК с неблагоприятными факторами прогноза.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, неoadъювантная химиотерапия, патоморфоз

**Для цитирования:** Невольских А.А., Авдеенко В.А., Белохвостова А.С., Михалева Ю.Ю., Почуев Т.П., Зибиров Р.Ф., Иванов С.А., Каприн А.Д. Неoadъювантная химиотерапия в лечении больных раком прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза. Современная Онкология. 2022;24(3):389–398. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201806

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Авдеенко Виолетта Андреевна** – студентка медицинского фа-кта ИАТЭ НИЯУ МИФИ, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: avdeenko.vita@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2678-016X

**Невольских Алексей Алексеевич** – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. хирургических болезней ИАТЭ НИЯУ МИФИ. ORCID: 0000-0001-5961-2958; SPIN-код: 3787-6139

**Белохвостова Анна Сергеевна** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-4709-1726

**Михалева Юлия Юрьевна** – врач-онколог отд-ния лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9449-2135

**Почуев Тарас Петрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9243-6519; SPIN-код: 1858-0968

**Зибиров Руслан Фяритович** – врач-патологоанатом патолого-анатомического отд-ния МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», ст. преподаватель ИАТЭ НИЯУ МИФИ. ORCID: 0000-0001-5252-0436; SPIN-код: 6704-9766

**Иванов Сергей Анатольевич** – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», ИАТЭ НИЯУ МИФИ, ФГАУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-7689-6032; SPIN-код: 4264-5167

<sup>✉</sup>**Violetta A. Avdeenko** – Student, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering. E-mail: avdeenko.vita@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2678-016X

**Aleksey A. Nevolskikh** – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering. ORCID: 0000-0001-5961-2958; SPIN code: 3787-6139

**Anna S. Belokhvostova** – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-4709-1726

**Yuliya Yu. Mikhaleva** – Oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9449-2135

**Taras P. Pochuev** – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9243-6519; SPIN code: 1858-0968

**Ruslan F. Zibirov** – Pathologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering. ORCID: 0000-0001-5252-0436; SPIN code: 6704-9766

**Sergei A. Ivanov** – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-7689-6032; SPIN code: 4264-5167

# Neoadjuvant chemotherapy for treatment patients with rectal cancer with adverse prognostic factors: A review

Aleksey A. Nevolskikh<sup>1,2</sup>, Violetta A. Avdeenko<sup>1,2</sup>, Anna S. Belokhvostova<sup>1</sup>, Yuliya Yu. Mikhaleva<sup>1</sup>, Taras P. Pochuev<sup>1</sup>, Ruslan F. Zibirov<sup>1,2</sup>, Sergei A. Ivanov<sup>1,2,4</sup>, Andrey D. Kaprin<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>2</sup>Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>4</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

Rectal cancer (RC) is one of the leading tumor location in the structure of the incidence of malignant neoplasms in the Russian Federation and the world. And the standard approach to the treatment of patients with locally advanced forms of RC is preoperative chemo-radiotherapy (CRT) with delayed surgery. The use of such sort of approach in the recent decades has led to the reduction of the frequency of local recurrence up to 10% and even less. However, approximately a third of patients die of distant metastases. In this regard, one of the main tasks in the treatment of patients with locally advanced forms of RC with adverse prognostic factors is the prevention of distant metastasis formation. Early initiation of the systemic therapy before surgery is aimed at solving this issue. Conducting neoadjuvant chemotherapy (NCT) instead of CRT in RC treatment allows to avoid radiation reactions and injuries, occurring in some patients. Two-component oxaliplatin-containing regimens are the most well studied types of NCT in the treatment of patients with non-metastatic RC. In this connection, despite the differences in the treatment regimens and the number of cycles, a good tolerability of the method as well as no effect on the frequency of postoperative complications and in general a satisfactory results comparable to the effects of CRT were observed. The use of NCT in combination with targeted treatment modalities as well as three-component chemotherapy regimens are promising and encouraging treatment options for patients with RC with adverse prognostic factors.

**Keywords:** rectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathomorphosis

**For citation:** Nevolskikh AA, Avdeenko VA, Belokhvostova AS, Mikhaleva YuYu, Pochuev TP, Zibirov RF, Ivanov SA, Kaprin AD. Neoadjuvant chemotherapy for treatment patients with rectal cancer with adverse prognostic factors: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):389–398. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201806

## Введение

Рак прямой кишки (РПК) является одной из ведущих локализаций в Российской Федерации, составляя 5,6% в структуре заболеваемости у мужчин и 4,4% у женщин. При этом в последнее десятилетие отмечается устойчивый рост заболеваемости, и в 2019 г. зарегистрировано на 706 впервые выявленных случаев больше в сравнении с предыдущим годом. Удельный вес злокачественных новообразований прямой кишки, выявляемых в I–II стадии, составляет 51,4%, и еще 1/4 (24,9%) приходится на опухолевые новообразования, выявляемые в III стадии [1].

Проведение неoadъювантной лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ) с дальнейшим хирургическим вмешательством является стандартом лечения больных местно-распространенным РПК [2–4]. В результате применения такого подхода частота местных рецидивов в последние десятилетия снизилась в 2–3 раза, составляя в целом не более 10% [5]. Однако этого нельзя сказать об отдаленных метастазах, от которых умирает, как и 30 лет назад, практически каждый 3-й пациент [3, 5]. Вместе с тем проведение ЛТ (ХЛТ) сопровождается значительным количеством лучевых реакций и повреждений, чаще всего проявляющихся увеличением частоты мочеполовой дисфункции, функциональных нарушений после сфинктеросохраняющих операций, а также увеличением числа хирургических осложнений в послеоперационном периоде [5, 6]. Следует также отметить, что при таком подходе увеличивается интервал между ЛТ и началом системной лекарственной терапии. Особенно это касается пролонгированных режимов облучения, при которых интервал от момента установления диагноза до начала системного лечения может достигать 15–16 нед [7]. Все это время пациенты с высоким риском отдаленного метастази-

рования, к которым можно отнести большинство случаев местно-распространенного РПК, не получают полноценного системного лекарственного лечения.

Профилактика отдаленных метастазов у больных местно-распространенным РПК с наличием факторов неблагоприятного прогноза – глубина инвазии  $\geq$ Т3с, наличие пораженных лимфатических узлов, вовлечение циркулярной границы резекции по данным магнитно-резонансной терапии (мртЦГР+), наличие экстрамуральной сосудистой инвазии (ЭСИ+) – в настоящее время является одной из ключевых проблем онкоколопроктологии. В этой связи в последние годы все большее распространение получают подходы, основанные на включении системной лекарственной терапии в схему неoadъювантного лечения в виде индукционной [8, 9], консолидирующей [6, 10], тотальной неoadъювантной терапии [11, 12], а также проведении только химиотерапии без использования ЛТ как таковой [9, 11, 13–16]. Проведение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) вместо ЛТ дает возможность избежать лучевых реакций и повреждений, а также раньше начать системное лечение, направленное не только на первичную опухоль, но и на ее возможные микрометастазы. Вместе с тем НАХТ отличают лучшие показатели завершенности по сравнению с адъювантными режимами [17–20].

Локализация опухоли и степень ее регионарного распространения являются ключевыми вопросами при выборе вариантов лечения больных РПК. В обзоре M. Lutz и соавт. [5] обобщили основные рекомендации по лечению РПК, обсуждавшиеся в рамках второй конференции Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC). В зависимости от опухолевой распространенности, наличия или отсутствия пораженных лимфатических узлов и факторов неблагоприятного прогноза рекомендации по лечению РПК

## Информация об авторах / Information about the authors

**Каприн Андрей Дмитриевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, акад. РАО, чл. Президиума РАН, чл. Президиума РАО, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0001-8784-8415

**Andrey D. Kaprin** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-8784-8415

варьировали от проведения местного иссечения при ранних формах опухоли до неoadъювантной ХЛТ в сочетании с расширенным хирургическим вмешательством при местно-распространенном РПК. При этом, по мнению 66% экспертов, применение ЛТ/ХЛТ в сочетании с хирургическим вмешательством необходимо всем пациентам с нижеампулярными опухолями с категорией cT3N0 и более. При аналогичном распространении у больных со среднеампулярными опухолями большинство (71%) экспертов сочли нецелесообразным применение ЛТ/ХЛТ [5]. В рамках конференции сформулированы предложения по разделению больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки на группы риска в зависимости от вероятности возникновения местного рецидива и метастазирования. По мнению многих экспертов, НАХТ можно применять как альтернативу ЛТ/ХЛТ у пациентов с локализацией опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки при умеренном или высоком риске местного рецидива с высоким риском отдаленного метастазирования ( $\geq$ cT3b, N+, ЭСИ+ при отсутствии признаков вовлечения ЦГР). Лечение опухолей верхнеампулярной локализации в рамках этой работы не обсуждалось, при этом авторы предлагают в отношении этих больных применять подходы, аналогичные применяемым при опухолях ободочной кишки [5].

Согласно многочисленным исследованиям, а также клиническим рекомендациям [2, 21] показания к применению ЛТ/ХЛТ при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки необходимо ограничить, так как потенциальные риски негативных последствий ЛТ могут превысить ее ожидаемые позитивные эффекты. В пользу отказа от ЛТ при раке верхнеампулярной локализации говорят работы, в которых оценивали вероятность вовлечения ЦГР при различных локализациях опухоли в прямой кишке, показавшие, что наибольшие риски получения позитивной ЦГР при патоморфологическом исследовании имеются у больных с ниже- и среднеампулярной локализацией опухолей [22, 23]. При этом крайне важно, за счет чего происходит вовлечение ЦГР. В нескольких исследованиях показано, что при вовлечении ЦГР за счет лимфатических узлов прогноз лучше, чем при вовлечении краев резекции за счет первичной опухоли [24, 25].

Таким образом, разработка подходов, основанных на применении НАХТ без рутинного применения ЛТ/ХЛТ, представляется наиболее актуальной для опухолей, локализованных в верхне- и среднеампулярном отделе прямой кишки. Следует сказать, что использование данных подходов не рекомендуется ни российскими [2], ни большинством зарубежных [3, 21, 26] клинических рекомендаций. Некоторое исключение сделано в рамках рекомендаций NCCN для узкой когорты пациентов с категорией cT3N0M0 и локализацией в верхнеампулярном или ректосигмоидном отделе. В остальных случаях имеются указания на возможность дальнейшего изучения применения НАХТ в качестве альтернативы ЛТ/ХЛТ только в рамках клинических исследований.

**Цель работы** – анализ литературных данных по применению различных режимов НАХТ без ЛТ/ХЛТ у пациентов с местно-распространенным РПК и наличием факторов неблагоприятного прогноза.

### НАХТ с двухкомпонентными режимами химиотерапии

Двухкомпонентные оксалиплатинсодержащие режимы являются наиболее изученным вариантом НАХТ при лечении больных неметастатическим РПК (табл. 1). Несмотря на различия в применяемых схемах лечения, количество циклов, первичных конечных точках исследований, небольшим числе пациентов и их нерандомизированный характер, большинство авторов отмечают хорошую переносимость двухкомпонентных режимов НАХТ, отсутствие влияния на частоту послеоперационных осложнений и в целом удовлетворительные результаты, сравнимые с эффектами ХЛТ. В большинстве случаев в исследование включали больных с резектабельными формами РПК II–III стадии, а в ряде из них существенную пропорцию составляли пациенты с T4 категорией заболевания [13, 14, 27–30].

По понятным причинам химиотерапия, предшествующая лучевому и хирургическому лечению, переносится пациентами лучше по сравнению с адъювантной химиотерапией. Подтверждением этому является работа С. Fernandez-Martos и соавт. [30], по данным которой 108 пациентов с T3-4N+ клинической категорией опухоли рандомизированы в 2 группы: в 1-й – пациенты с предоперационной ХЛТ с последующей операцией и 4 циклами адъювантной химиотерапии в режиме CAPOX (n=52); во 2-й – больные с НАХТ в режиме CAPOX, также в объеме 4 циклов, с последующей ХЛТ и оперативным вмешательством (n=56). При сравнении адъювантной и неoadъювантной химиотерапии по количеству токсических реакций и осложнений у пациентов в исследовании отмечена лучшая переносимость последней (p=0,0001). Об этом также свидетельствуют результаты завершенности лечения, составившие 71 и 96% в группах соответственно.

Хорошую завершенность НАХТ в своих исследованиях показывают и другие авторы. По данным К. Miwa и соавт. [31], которые включили в свое исследование 110 пациентов со II и III клинической стадией для проведения 6 курсов в режиме FOLFOX6 либо SOX, завершенность химиотерапии составила 96%. При этом токсические реакции и осложнения отмечены в 34,2% случаев, но, как правило, представлены осложнениями I и II степени, не требующими изменений режима и объема НАХТ. Завершенность НАХТ оказалась высокой и в исследовании М. Koizumi и соавт. [24]. Так, из 30 пациентов полностью химиотерапию в режиме FOLFOX6 в объеме 4–6 циклов завершили 93% больных.

Вместе с тем, по мнению N. Ichikawa и соавт. [16], проведение НАХТ в количестве более 4 циклов у пациентов, не отвечающих на лечение, может привести к прогрессированию опухолевого процесса. У таких пациентов НАХТ является бесполезной опцией, увеличивающей интервал между первичным стадированием и хирургическим вмешательством, что говорит о необходимости проведения через каждые 4 цикла контрольного обследования для исключения больных с отсутствием опухолевого ответа.

Частота местных рецидивов после НАХТ с использованием оксалиплатинсодержащих режимов колеблется в широких пределах и в значительной степени зависит от критериев включения и исключения больных в исследование. Многие авторы включали в исследование пациентов с T4-категорией опухоли и наличием пораженных лимфатических узлов, при этом частота местных рецидивов колебалась в пределах 7–10%. Помимо этого в своей работе Т. Shiraiishi и соавт. [32] проводили НАХТ пациентам с угрожаемой и потенциально вовлеченной ЦГР и наличием ЭСИ, что сказалось на частоте местных рецидивов, увеличившейся до 19,6%. В то же время тщательный отбор пациентов в исследовании J. Cienfuegos и соавт. [25] (исключались больные с угрожаемой и вовлеченной ЦГР) позволил снизить частоту местных рецидивов до 3,7%.

Основная задача НАХТ – воздействие на микрометастазы с целью предотвращения отдаленного метастазирования. В этой связи одними из наиболее важных параметров эффективности лечения являются частота отдаленного метастазирования и безрецидивная выживаемость больных. Следует отметить, что, несмотря на системное воздействие двухкомпонентных режимов НАХТ, число пациентов с отдаленными метастазами, как правило, выше, чем с местными рецидивами, и в среднем составляет от 11 до 20%. В большинстве исследований больным проведено 6 циклов оксалиплатинсодержащей НАХТ. В работе J. Nishimura и соавт. [33], которые применяли 4 цикла химиотерапии в режиме CAPOX в качестве неoadъювантного лечения, 2-летняя частота отдаленных метастазов составила 31,7%. В то же время в исследовании, проведенном Т. Okuyama и соавт. [7], которые применяли 2–9 циклов химиотерапии в режимах SOX/FOLFOX6/XELOX, 3-летняя частота отдаленного метастазирования составила всего 7,4%.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость варьирует в широких пределах от 67,9 до 85,2% (см. табл. 1). Вместе с тем если ориентироваться на данные исследований с наиболь-

Таблица 1. Проспективные клинические исследования по неoadъювантной двухкомпонентной химиотерапии на основе оксалиплатина у больных РПК  
Table 1. Prospective clinical trials of neoadjuvant two-component oxaliplatin-based chemotherapy in patients with rectal cancer (RC)

Автор, год	n <sup>1</sup>	Клиническая стадия	Первичная конечная точка	Схемы терапии	Число циклов	Резектабельность, %	R0-резекции, %	pCR, %	MP, %	OM, %	АПХТ, %	Выживаемость
Y. Ishii и соавт. (2010 г.) [38]	26	II – 23,1% III – 76,9%	н.д.	Irinotecan 5-FU LV	2	100	н.д.	3,8	11,5	7,7	н.д.	5-летняя ОВ 84,0% 5-летняя БВ 74,0%
S. ALGizawy и соавт. (2015 г.) [27]	45	II – 33% III – 67% (кроме T4b)	н.д.	FOLFOX6	6	100	100	17,8	8,8	17,7	н.д.	3-летняя ОВ 80,8% 3-летняя БВ 67,9%
T. Ueki и соавт. (2016 г.) [13]	29	II – 38% III – 62%	R0-резекции	XELOX	3	100	96,5	10,3	н.д.	н.д.	82,8	н.д.
J. Koike и соавт. (2017 г.) [14]	52	II – 20,8% III – 79,2%	pCR, pPR	FOLFOX6	4–6	98	91	11,9	н.д.	н.д.	59,6	н.д.
M. Koizumi и соавт. (2018 г.) [24]	30	II – 20% III – 80%	R0-резекции	FOLFOX6	6	100	100	6,7	6,7	16,6	н.д.	3-летняя ОВ 95,7% 3-летняя БВ 77,5%
J. Nishimura и соавт. (2018 г.) [33]	42 (45)	II – 57,1% III – 42,9%	2-летняя БВ	CAPOX	4	91	100	7,3	9,7	31,7	85,4	2-летняя ОВ 92,7% 2-летняя БВ 71,6%
T. Okuyama и соавт. (2018 г.) [7]	27 (55)	II-III стадия	3-летняя БВ	SOX FOLFOX6 XELOX	2–9	100	н.д.	3,7	7,4	7,4	33%	4-летняя ОВ 96,3% 3-летняя БВ 85,2%
F. Quezada-Diaz и соавт. (2019 г.) [17]	12 (176)	II-III стадия	н.д.	FOLFOX6 CAPOX FLOX	8 5 н.д.	100	н.д.	25	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
J. Cienfuegos и соавт. (2019 г.) [25]	27	II – 29,6% III – 70,4%	R0-резекции, pCR, pPR, ОВ, БВ	FOLFOX6	6–8	100	100	14,8	3,7	11	н.д.	5-летняя ОВ 85,0% 5-летняя БВ 84,7%
N. Ichikawa и соавт. (2019 г.) [16]	38 (41)	II – 21,1% III – 78,9%	Частота послеоперационных осложнений	FOLFOX6	4	100	100	0	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
T. Shiraishi и соавт. (2019 г.) [32]	102	II – 51% III – 49%	н.д.	FOLFOX - 93% CAPOX - 7%	н.д.	100	н.д.	н.д.	19,6	20,6	н.д.	5-летняя ОВ 87,0% 5-летняя БВ 63,4%
Y. Deng и соавт. (2019 г.) [34]	163 (495)	II – 27,9% III – 72,1%	3-летняя БВ	FOLFOX6	4–6	93,3	н.д.	6,5	8,3	н.д.	н.д.	3-летняя ОВ 90,7% 3-летняя БВ 73,5%
J. Song и соавт. (2021 г.) [42]	45	II – 20% III – 80%	н.д.	CAPOX	н.д.	100	н.д.	11,1	н.д.	н.д.	100	БВ – 25,9 мес. ОВ – 27,7 мес.
H. Koadama и соавт. (2021 г.) [41]	37	II – 29,8% III – 70,2%	н.д.	XELOX – 94,5% SOX – 5,4%	4	100	100	13,5	2,7	16,2	54	1-летняя БВ 76,5%
K. Miwa и соавт. (2021 г.) [31]	110	FOLFOX6: II – 32% III – 68% SOX: II – 37,7% III – 62,3%	3-летняя БВ	FOLFOX6 - 49% SOX - 51%	6	93,6	96 100	10,4 11,3	н.д.	н.д.	79,2 83,0	3-летняя ОВ 91,8% 3-летняя БВ 73,4% 3-летняя ОВ 92,3% 3-летняя БВ 69,4%
M. Ding и соавт. (2021 г.) [42]	242	II – 16,9% III – 83,1%	н.д.	FOLFOX6	4 (2–8)	100	98,8	7,4	9,6	н.д.	92,1	3-летняя ОВ 91,8% 3-летняя БВ 66,7%
Собственные данные (2021 г.) [39]	52	II – 4% III – 96%	3-летняя БВ	FOLFOX6 XELOX	4	100	86,5	2	9,6	7,7	53,8	3-летняя ОВ 88,2% 3-летняя БВ 76,4%

Примечание. pCR – полный патоморфологический ответ, pPR – частичный патоморфологический ответ; здесь и в табл. 2, 3: MP – местные рецидивы, OM – отдаленные метастазы, АПХТ – адъювантная послеоперационная химиотерапия, ОВ – общая выживаемость, БВ – безрецидивная выживаемость; <sup>1</sup>число больных, получавших НАХТ, цифры в скобках – общее число больных в исследовании, н.д. – нет данных.

шим числом пациентов с НАХТ, то в работе K. Miwa и соавт. [31] в результате лечения 110 больных с НАХТ в объеме 6 циклов FOLFOX6 (n=49%) и в объеме 6 циклов SOX (n=51%) 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 73,4 и 69,4%. В то же время в работе Y. Deng и соавт. [34] лечение больных в режиме FOLFOX6 в объеме 4–6 циклов дало сравнимые по показателю 3-летней безрецидивной выживаемости результаты, составив 73,5%.

Частота полных ответов, суррогатный показатель эффективности лечения при проведении НАХТ с использовани-

ем оксалиплатина в сочетании с препаратами фторпиримидинового ряда, колеблется в широких пределах [13–16, 20, 27, 33, 35–37] – от 0% в исследовании N. Ichikawa и соавт. [16] при использовании 4 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX6 до 17,8% в исследовании S. ALGizawy и соавт. [27], в котором применяли 6 циклов НАХТ в том же режиме и исключали пациентов с T4b-категорией опухоли. Если опираться на данные исследований с общим числом больных 110 [31] и 163 [34], то в работе K. Miwa и соавт. [31] при проведении НАХТ в режиме FOLFOX6 в объеме 6 циклов в группе,

включавшей 68% больных с III клинической стадией, полные патоморфологические ответы получены в 10,4% случаев. Вместе с тем Y. Deng и соавт. [34] зарегистрировали полный патоморфологический ответ лишь у 6,5% больных, получавших 4–6 курсов НАХТ в том же режиме.

В настоящее время имеются результаты только одного рандомизированного многоцентрового исследования III фазы, в котором результаты НАХТ в режиме FOLFOX6 сравнивали со стандартными методами [34]. В исследовании вошли 495 пациентов со II–III клинической стадией заболевания, которых рандомизировали на 3 группы: ЛТ в сочетании с химиотерапией в режиме de Gramond (n=158), ЛТ в сочетании с химиотерапией в режиме FOLFOX6 (n=162) и только НАХТ в режиме FOLFOX6 в количестве 6 циклов (n=163). Полный патоморфологический ответ достигнут у 14, 27,5 и 6,5% больных соответственно. При медиане наблюдения 45 мес 3-летняя общая выживаемость составила 91,3, 89,1 и 90,7% ( $p=0,971$ ), а 3-летняя безрецидивная выживаемость – 72,9, 77,2, 73,5% ( $p=0,709$ ) в группах соответственно [34]. Достоверных различий по частоте местных рецидивов у пациентов с R0/R1-резекциями опухоли также не достигнуто – 8,0, 7,0, 8,3% ( $p=0,873$ ). Помимо оценки эффективности лечения в рамках данного исследования проводили оценку функциональных нарушений с использованием шкалы Векснера (0 баллов – отсутствие каких-либо нарушений, 20 баллов – полное недержание кала). В итоге число пациентов со средним баллом 8 и более в группе пациентов с НАХТ составило 18%, в группе больных после ЛТ в сочетании с химиотерапией в режиме FOLFOX6 – 35,7% и в группе больных после ЛТ с химиотерапией в режиме de Gramond – 41% ( $p=0,005$ ).

В подавляющем большинстве исследований по НАХТ схемы комбинированного лечения, используемые отдельными авторами, основываются на оксалиплатинсодержащих режимах. Вместе с тем имеются единичные работы, в которых использовали режимы, основанные на препарате иринотекан. Так в своей работе Y. Ishii и соавт. [38] в качестве НАХТ применяли режим FOLFIRI в количестве 2 циклов. В исследовании вошли 26 пациентов, среди которых III клиническая стадия зарегистрирована в 76,9% случаев. По результатам патоморфологического исследования частота полных опухолевых ответов составила 3,8%. При медиане наблюдения 75 мес местные рецидивы и отдаленные метастазы отмечены в 11,5 и 7,7% соответственно.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» проведено исследование эффективности НАХТ в режиме FOLFOX6 у больных раком среднеампулярного и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза. В исследование включены 52 пациента со II и III клинической стадией, которым проводили 4 цикла НАХТ. При этом у 32,7% больных по данным МРТ отмечали вовлечение мезоректальной фасции и у 63,5% – наличие ЭСИ. Завершенность НАХТ составила 82,7%, токсические реакции 3–4-й степени зарегистрированы у 11,1% пациентов. Уменьшение категории распространенности опухолевого процесса при патоморфологическом исследовании по сравнению с данными МРТ до НАХТ отмечено у 73,1% больных. При этом полный патоморфологический ответ получен лишь в 1,9% случаев. Общая 3-летняя выживаемость составила  $88,2\pm 5,8\%$ , безрецидивная 3-летняя выживаемость –  $76,4\pm 7,4\%$ , а кумулятивная 3-летняя частота местных рецидивов составила  $11,3\pm 4,8\%$  [39].

Таким образом, накопленный в настоящее время опыт применения двухкомпонентных режимов НАХТ показывает хорошую переносимость лечения пациентами. По данным большинства исследований, отдаленные результаты НАХТ сопоставимы с ЛТ/ХЛТ у больных местно-распространенным РПК. При этом лишь у небольшого числа пациентов удается получить полный патоморфологический ответ от проведенного лечения, что говорит о целесообразности применения более эффективных комбинаций лекарственной терапии.

## НАХТ с трехкомпонентными режимами химиотерапии

Говоря о дальнейших перспективах применения НАХТ в лечении больных прогностически неблагоприятным РПК, следует также рассматривать применение трехкомпонентных режимов химиотерапии. На сегодняшний день лишь несколько авторов в своих работах представляют результаты НАХТ в режиме FOLFOXIRI (табл. 2). Так, в проспективном исследовании II фазы J. Zhang и соавт. [40] продемонстрировали хорошие результаты данного режима в лечении пациентов. В работу включены больные (n=101) с местно-распространенным РПК, среди которых III стадия зарегистрирована у 85% пациентов, при этом в 21% случаев имелась сT4b категория опухоли, а вовлечение мртЦТГР отмечалось у 31%. Всем пациентам проводили от 4 до 6 циклов НАХТ в режиме mFOLFOXIRI. В результате полный патоморфологический ответ достигнут в 20,4% случаев, а опухолевая регрессия до 0–I стадии наблюдалась у 47% больных.

Лишь в одном ретроспективном исследовании, Н. Koadama и соавт. [41], получены менее позитивные результаты применения трехкомпонентного режима НАХТ, чем двухкомпонентной химиотерапии. В работу включены 86 пациентов, среди которых 49 больных получали НАХТ в режиме mFOLFOXIRI, а 37 – в двухкомпонентном режиме (35 – XELOX, 2 – SOX). При этом достоверных различий среди значимых показателей результатов лечения (завершенность НАХТ, резектабельность, R0-резекции, снижение категории опухоли) не получено. Частота полных патоморфологических ответов составила 4,8 и 13,5% в группах соответственно ( $p=0,8236$ ). При этом гематологическая токсичность 3–4-й степени отмечалась чаще при проведении трехкомпонентной химиотерапии (нейтропения – 44,9 и 8,1%, тромбоцитопения – 8,2 и 2,7%, лейкопения 28,6 и 0% соответственно), в результате чего авторы рекомендовали двухкомпонентные режимы в качестве НАХТ.

Схожие данные в своем исследовании приводят М. Ding и соавт. [42], в работу которых включены 520 больных, из которых в дальнейшем 416 пациентов подверглись псевдорандомизации: из них 174 получали в среднем 4 цикла (2–8) НАХТ в режиме mFOLFOXIRI, а 242 проводили двухкомпонентную химиотерапию в режиме mFOLFOX6. После этого по 156 пациентов из каждой группы с идентичными характеристиками включены в статистический анализ. Непосредственные и отдаленные результаты НАХТ в режиме mFOLFOXIRI показали преимущество этого режима над химиотерапией в режиме mFOLFOX6. Результаты патоморфологического исследования показывали достоверно чаще полный опухолевый ответ у больных с НАХТ в трехкомпонентном режиме – у 19% и лишь в 7,4% случаев в режиме mFOLFOX6 ( $p<0,001$ ). При этом при медиане наблюдения 31,1 мес частота местных рецидивов в группах оказалась одинаковой, составив 9,7 и 9,6% соответственно. Также авторами проводилась оценка отдаленных результатов лечения, по данным которой установлено достоверное снижение частоты отдаленных метастазов – 16,4 и 26,6% соответственно ( $p=0,013$ ), а 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 75 и 66,7% соответственно ( $p=0,047$ ). По мнению авторов, полученные результаты показали преимущество трехкомпонентного режима mFOLFOXIRI в качестве НАХТ у пациентов с прогностически неблагоприятным РПК. А также данный режим особенно рекомендован пациентам женского пола старше 51 года с наличием клинической T4 категории опухоли и локализацией нижнего полюса опухоли на расстоянии >5 сантиметров от анального края и требует дальнейшего изучения в рамках клинических исследований. На сегодняшний день это одна из немногих работ, оценивающих отдаленные результаты НАХТ, и при этом она показывает достоверное влияние трехкомпонентных режимов на отдаленное метастазирование.

До настоящего времени опубликованы данные только одного рандомизированного исследования II фазы [43], в рамках которого на I этапе лечения у больных местно-распространенным РПК применяли режим FOLFIRINOX в качестве

Таблица 2. Проспективные клинические исследования по неoadъювантной трехкомпонентной химиотерапии у больных РПК  
Table 2. Prospective clinical trials on neoadjuvant triple-component chemotherapy in patients with RC

Автор, год	n <sup>1</sup>	Клиническая стадия	Первичная конечная точка	Схемы терапии	Число циклов	Резектабельность, %	R0-резекции, %	pCR, %	MP, %	OM, %	АПХТ, %	Выживаемость
J. Zhang и соавт. (2019 г.) [40]	106	II – 15,1% III – 84,9%	н.д.	mFolfoxiri	4–6	97,2	98,8	20,4	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
H. Koadama и соавт. (2021 г.) [41]	49	II – 26,5% III – 73,5%	н.д.	mFolfoxiri	4–6	100	100	4,8	2	24,5	73,6	1-летняя БВ 85,7% 3-летняя БВ 69,4%
M. Ding и соавт. (2021 г.) [42]	174	II – 17,2% III – 82,8%	н.д.	Folfoxiri	4 (2–8)	100	99,4	19	9,7	н.д.	89,1	3-летняя ОВ 93% 3-летняя БВ 75%
K. Tokuhara и соавт. (2022 г.) [49]	18 (30)	III	R0-резекции	Folfoxiri/ Soxiri	4–6	100	88,9	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.

индукционной химиотерапии. В исследование вошли 206 пациентов с T3–4 клинической глубиной инвазии, угрожаемой ЦГР ( $\leq 1$  мм) и нижнеампулярными опухолями ( $\geq 1$  см от анального края), которым проводили 4 курса НАХТ в режиме FOLFIRINOX. В дальнейшем пациенты разделены на 2 экспериментальные группы – «химиочувствительными» (уменьшение объема новообразования  $>75\%$ ) и «химиорезистентными» опухолями, с последующей рандомизацией в каждой из групп. Таким образом, авторами выделены 4 группы пациентов: больные с хорошим ответом на НАХТ: в группе А – с хирургическим вмешательством (n=11), в группе В – с ХЛТ и последующей операцией (n=19); и также больные с плохим и недостаточным ответом на НАХТ: в группе С – со стандартной ХЛТ и хирургическим лечением (n=113), в группе D – с химиотерапией в интенсивном режиме и оперативным вмешательством (n=51). Согласно результатам гистологического исследования частота R0-резекций, являющаяся первичной конечной точкой исследования, в группах А и В достигла 100% и оказалась несколько ниже у пациентов в группах С и D – 82,7 и 87,8% соответственно. При этом полный патоморфоз достигнут у 10, 58, 13,5 и 20% в группах соответственно. Но, несмотря на многообещающие результаты у пациентов с хорошим опухолевым ответом на НАХТ, данные сложно интерпретировать в связи с небольшим числом больных. При этом уже сейчас понятно, что применение стандартной схемы предоперационной ХЛТ может привести как к избыточному лечению у пациентов, чувствительных к химиотерапии, так и к недостаточному лечению в случаях резистентности.

Полученные данные показали необходимость дальнейшей оценки эффективности НАХТ в режиме FOLFIRINOX. По результатам исследования GRECCAR4 принято решение о проведении мультицентрового рандомизированного исследования III фазы NORADOI-GRECCAR16 [44], в которое будут включаться пациенты со средне- и низкоампулярным РПК, клинической категорией T3N0 или T1–3N+ и угрожаемой мртЦГР. В работе планируется рандомизировать пациентов в 2 группы: в 1-ю – с НАХТ в режиме mFOLFIRINOX, во 2-ю – с ХЛТ (50 Гр + капецитабин). В качестве первичной конечной точки выбрана 3-летняя безрецидивная выживаемость. По мнению авторов, отказ от ЛТ у больных с высоким риском отдаленного метастазирования может иметь ряд преимуществ, обеспечивая результаты, соответствующие стандартному лечению, при этом снижая риск интраоперационных осложнений и лучевых повреждений. Будем следить за результатами данного исследования.

В настоящее время применение трехкомпонентных режимов НАХТ крайне невелико. Вместе с тем имеются данные крупных исследований II фазы, проведенных в Китае, которые показали, что, несмотря на высокие показатели токсичности, частота полных ответов опухоли, являющаяся сурrogатным показателем эффективности лечения, являлась достаточно высокой, достигая 20,4%. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования трехкомпонентных режимов НАХТ, в том числе на европейской популяции пациентов.

### НАХТ в сочетании с таргетными препаратами

Применение НАХТ в сочетании с таргетной терапией является многообещающим методом лечения больных РПК. Как правило, таргетные препараты применяли у больных с большей распространенностью опухолевого процесса по сравнению с пациентами, которым проводили обычную двухкомпонентную химиотерапию. Большинство авторов в свои работы включали больных с III клинической стадией (42–84% пациентов от включенных в исследование), с наличием вовлеченной ЦГР опухоли по данным МРТ и предполагаемой ЭСИ, в 2 исследования также включены пациенты с наличием отдаленных метастазов [45, 46] (табл. 3), поэтому напрямую сравнивать исследования НАХТ в сочетании с таргетной терапией и без нее невозможно. Но в то же время, если отталкиваться от результатов работ, в которых авторы сравнивали результаты НАХТ с включением таргетного препарата и без него, то ряд показателей, в том числе и частота полных ответов опухоли, имели лучшие результаты при сочетании двухкомпонентной химиотерапии с бевацизумабом или цетуксимабом.

Применение НАХТ совместно с таргетной терапией является более токсичным вариантом лечения РПК. Это подтверждается высокой частотой токсических реакций и осложнений, а также снижением показателей завершенности химиотерапии с таргетными препаратами до 72–74% в сравнении только с НАХТ, при которой завершенность лечения достигает 90% и более. Так, высокую частоту токсических реакций и осложнений отмечают С. Fernandez-Martos и соавт. [30] в своем мультицентровом исследовании II фазы GEMCAD 0801, проведенном в Испании и Великобритании. В работу включены 46 пациентов с T3 категорией РПК, которым проведено 4 цикла НАХТ в режиме CAPOX в сочетании с таргетной терапией бевацизумабом. В результате всем больным выполнены хирургические вмешательства в объеме R0-резекций, частота полных опухолевых ответов составила 20%, а снижение категории Т и N зарегистрировано у 48 и 56% больных соответственно. При этом, несмотря на хороший опухолевый ответ и низкую частоту местных рецидивов (2%), исследование остановлено в связи с тяжелыми осложнениями в процессе НАХТ. На этапе предоперационной химиотерапии произошло 2 летальных исхода, которые авторы связали с применяемой схемой НАХТ, один – в результате тромбоза легочной артерии, второй – в результате диареи. Еще 1 пациент умер в результате осложнений в послеоперационном периоде, а именно от перитонита, возникшего вследствие несостоятельности анастомоза.

В исследовании J. Song и соавт. [47] пациенты со II–III клинической стадией и поражением тазовых лимфатических узлов в 1-й группе получали НАХТ в режиме CAPOX, во 2-й – НАХТ в том же режиме в сочетании с бевацизумабом. В результате сравнения групп по частоте токсических реакций достоверного влияния таргетного препарата на этот параметр не установлено. При этом частота хирургических осложнений при добавлении бевацизумаба оказалась ниже (в 24 из 45 и в 10 из 55 случаев соответственно,  $p=0,001$ ). Ав-

Таблица 3. Проспективные клинические исследования по неоадьювантной двухкомпонентной химиотерапии на основе оксалиплатина в сочетании с таргетными препаратами у больных РПК  
Table 3. Prospective clinical trials of neoadjuvant dual-component chemotherapy based on oxaliplatin in combination with targeted drugs in patients with RC

Автор, год	n <sup>1</sup>	Клиническая стадия	Первичная конечная точка	Схемы терапии	Число циклов <sup>2</sup>	Число циклов с таргетным препаратом	Резектабельность, %	R0-резекции, %	pCR, %	MP, %	OM, %	АПХТ, %	Выживаемость
J. Suarez и соавт. (2011 г.) [45]	12 (25)	IV	н.д.	5FU-oxaliplatin based ChT Bv/Ct	4-12	н.д.	100	н.д.	8,3	8,3	–	83,3	ОВ – 48,8 мес
M. Gollub и соавт. (2012 г.) [52]	23	III	н.д.	FOLFOX6 Bv	6 (4)	4	100	н.д.	26,1	4,3	0	н.д.	н.д.
D. Schrag и соавт. (2014 г.) [50]	32	II – 28,1% III – 71,9%	R0-резекции	FOLFOX Bv	6 (4)	4	100	100	25	0	12,5	н.д.	4-летняя ОВ 91,6% 4-летняя БВ 84%
C. Fernandez-Martos и соавт. (2015 г.) [30]	46	II–III	Общий ответ – ORR	CAPOX Bv	4	3	95,7	100	20	2	н.д.	н.д.	2-летняя БВ 75%
J. Hasegawa и соавт. (2014 г.) [56]	25	II – 16% III – 84%	Оценка безопасности	XELOX Bv	4 (3)	3	92	100	4,3	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
C. Borg и соавт. (2014 г.) [57]	46 (91)	II – 21,7% III – 78,3%	ypCR	FOLFOX4 Bv	12 нед.		93,5	86,0	23,8	6,5	17,4	39	5-летняя ОВ 90,5% 5-летняя БВ 70,0%
M. Suenaga и соавт. (2015 г.) [46]	12	III – 66,7% IV – 33,3%	Завершенность НАХТ, резектабельность	FOLFOX4 Bv	6 (5)	5	91,6	100	0	16,7	33,3	91,6	БВ – 14,7 мес 5-летняя ОВ >50%
S. Hasegawa и соавт. (2017 г.) [48]	60	II – 58% III – 42%	R0-резекции	FOLFOX6 Bv/Ct	6 (н.д.)	н.д.	100	98,3	16,7	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
U. Patel и соавт. (2017 г.) [58]	46	II – 39,1% III – 58,7% II/III – 2,2%	н.д.	FOLFOX6 Bv	6 (4)	4	н.д.	н.д.	19,6	6,5	19,6	73,9	41-месячная БР 61%
A. Tomida и соавт. (2019 г.) [59]	32	II – 18,7% III – 81,3%	Завершенность НАХТ	CAPOX Bv	4 (3)	3	93,8	90	13,3	13,9	н.д.	н.д.	5-летняя ОВ 81,3% 5-летняя БВ 72,4%
J. Nishimura и соавт. (2020 г.) [51]	25	T4N+	5-летняя ОВ 5-летняя БВ	CAPOX Bv	4 (н.д.)	н.д.	92	н.д.	4,3	17,4	8,7	52,2	5-летняя ОВ 84,0% 5-летняя БВ 70,0%
J. Song и соавт. (2021 г.) [47]	55	II – 16,4% III – 83,6%	н.д.	CAPOX Bv	н.д.	н.д.	100	н.д.	18,2	н.д.	н.д.	100	БВ – 27,6 мес ОВ – 28,9 мес
K. Tokuhara и соавт. (2022 г.) [49]	12 (30)	III	R0-резекции	FOLFOX6/SOX Bv	4–6	н.д.	100	91,7	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
*C. Bisschop и соавт. (2017 г.) [60]	50	II–IV	R0-резекции	CAPOX Bv	6 (н.д.)	н.д.	100	72,0	22,0	4	56	н.д.	2-летняя ОВ 74,0% 5-летняя ОВ 38,0%

<sup>1</sup>Цифры в скобках – количество циклов с таргетными препаратами; \*исследование с предоперационной химиолучевой терапией.

торы отмечают, что сочетание химиотерапии с бевацизумабом позволяет получить лучшие как отдаленные, так и непосредственные результаты, а также достоверно снижает глубину инвазии опухоли ( $p=0,014$ ). По нашему мнению, к интерпретации данных этого исследования следует относиться с осторожностью в связи с небольшим числом пациентов и отсутствием анализа влияния других факторов на отдаленные результаты лечения.

Использование сочетания НАХТ с таргетной терапией в зависимости от генетического профиля опухоли является во всех отношениях перспективным направлением лекарственной терапии при РПК. Однако подобных исследова-

ний к настоящему времени проведено немного. В 2 исследованиях у пациентов проводили определение мутаций в гене *KRAS*, по результатам которого у пациентов с диким типом *KRAS* применяли препарат цетуксимаб. Результаты такого варианта терапии оказались сопоставимы с данными исследований, в которых применяли бевацизумаб. Так, в работе S. Hasegawa и соавт. [48] у 20 из 60 пациентов со II–III клинической стадией имелась мутация в гене *KRAS*. Всем пациентам проводили 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX6 в сочетании с бевацизумабом или цетуксимабом в зависимости от результатов генетического исследования. В результате общая частота полных патомор-

фологических ответов составила 16,7%: у пациентов с наличием мутаций в гене *KRAS* – в 18% случаев и у пациентов с другим типом гена *KRAS* – в 15% случаев ( $p=0,336$ ).

Интересное исследование проведено К. Tokuhara и соавт. [49], которые в зависимости от RAS-статуса пациентов проводили НАХТ в режимах mFOLFOX6/SOX в сочетании с цетуксимабом ( $n=12$ ) или FOLFOXIRI/SOXIRI ( $n=18$ ). Общая завершённость химиотерапии и резектабельность составили 90 и 100% соответственно. При этом частота токсических реакций оказалась высокой, показатели нейтропении  $\geq 2$  степени составили 16,7 и 72,2% у больных с НАХТ в режимах mFOLFOX6/SOX в сочетании с цетуксимабом и FOLFOXIRI/SOXIRI, тромбоцитопения отмечалась реже – у 16,7 и 5,6% в группах соответственно. Все пациенты прооперированы, в 90% случаев выполнены резекции в объёме R0.

Частота местных рецидивов у пациентов, получавших НАХТ в сочетании с бевацизумабом, колебалась от 0 до 17,4%, в среднем составляя 6,5–14%. Хорошие результаты в своем исследовании получили D. Schrag и соавт. [50], которые проводили всем пациентам 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX, первые 4 цикла из которых сочетали с таргетной терапией бевацизумабом. По их данным, при медиане наблюдения 54 мес местных рецидивов не отмечено ни в одном случае. Наибольшее число местных рецидивов – 16,7 и 17,4% – отмечено в работах M. Suenaga и соавт. [46] и J. Nishimura и соавт. [51] соответственно. При этом в первом исследовании у 1/3 пациентов зарегистрирована IV клиническая стадия, в то время как во второй работе большинством с T4 категорией опухоли и наличием поражённых лимфатических узлов проведено не более 4 циклов НАХТ в сочетании с бевацизумабом.

Количество отдалённых метастазов, по данным ряда исследований, варьировало в широких пределах, от 0 до 33,3%, в среднем составляя 12,5–17,4%, при этом ключевое влияние на данный параметр оказывали критерии включения пациентов в исследование (см. табл. 3).

В исследовании II фазы у 23 больных с III клинической стадией M. Gollub и соавт. [52] проводили лечение в объёме 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX6 в сочетании с таргетной терапией препаратом бевацизумаб в 1–4-й циклы. В результате авторами получено 26,1% полных патоморфологических ответов, отдалённых метастазов не наблюдали, а местные рецидивы выявлены лишь в 4,3% случаев.

В то же время у 12 пациентов (у 4 – IV стадия РПК) в работе M. Suenaga и соавт. [46] получены менее позитивные результаты. Согласно схеме лечения всем пациентам проведено 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX4, первые 5 из которых выполнялись в сочетании с бевацизумабом, с последующим хирургическим вмешательством. По результатам патоморфологического исследования полного опухолевого ответа не наблюдалось ни в одном случае. При медиане наблюдения 56 мес частота местных и отдалённых рецидивов являлась достаточно высокой – 16,7 и 33,3% соответственно.

На сегодняшний день из препаратов группы ингибиторов фактора роста эндотелия (VEGF) в лечении РПК накоплен достаточно большой опыт применения препарата бевацизумаб. По использованию других препаратов этой группы имеются единичные исследования. В частности, C. Fernandez-Martos и соавт. [53] применяли в составе индукционной химиотерапии препарат афлиберцепт. В исследование вошли 180 больных с T3c-d/T4/N2 клинической категорией опухоли и наличием у большинства вовлечённой ЦГР и ЭСИ. Пациенты рандомизированы в 2 группы: в 1-й больные получали 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX6 в сочетании с таргетной терапией афлиберцептом и дальнейшей ЛТ – СОД 50,4 Гр; во 2-й пациентам проводили только двухкомпонентную химиотерапию в том же режиме с последующей ЛТ. Первичной конечной точкой исследования являлась частота полных патоморфологических ответов, которая, по результатам работы, составила 22,6 и 13,8% соответственно, но различия не достигли статистической значимости ( $p=0,15$ ).

Несмотря на небольшой опыт применения таргетных препаратов в рамках НАХТ у больных РПК без отдалённых метастазов, очевидно, что данное лечение возможно, безопасно и может применяться у определенной категории пациентов с высоким риском отдалённого метастазирования в рамках персонализированного подхода к лечению. При лечении таких пациентов целесообразно исследование *KRAS*-статуса опухоли с дальнейшим подбором схемы лечения в зависимости от полученных результатов. Однако, учитывая небольшое число исследований, необходимо дальнейшее изучение данного подхода в рамках рандомизированных клинических исследований.

## Особенности ответа опухоли на НАХТ

Следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день патоморфологические методы оценки степени опухолевого ответа разработаны для пациентов, получающих ЛТ/ХЛТ, и не совсем подходят для объективной оценки непосредственных эффектов НАХТ. Особенностью ответной реакции на НАХТ является различное влияние на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы. По-видимому, влияние химиотерапии на метастазы опухоли более выражено, чем на первичный процесс, что отражается в большем снижении категории N, чем категории T по сравнению с исходной. Так, при оценке соответствия клинической и патоморфологической категории опухоли в группах с НАХТ и ХЛТ Nishizawa Y. и соавт. [54] отметили, что снижение категории T установлено в 25 и 47,7% случаев соответственно, а категории N – в 59,1 и 20,5% соответственно ( $p<0,05$ ).

Еще одной особенностью ответа на НАХТ является отсутствие выраженных фиброзных изменений тканей, обычно наблюдаемых у пациентов после ЛТ [44, 54]. В своей работе Y. Nishizawa и соавт. [54] провели сравнение степени выраженности фиброзных изменений в группах больных с предоперационной ХЛТ, НАХТ в режиме FOLFOX и контрольной группе без какого-либо неоадьювантного лечения. При оценке степени фиброза ткани первичной опухоли использовали 4-балльную шкалу, согласно которой 0 степени соответствуют незначительные фиброзные изменения (<10%), 2-й степени – замечательные новообразования на 30–50%. Преобладание соединительной ткани в препарате (>50%) относится к 3-й степени тканевого фиброза. По данным результатов исследования, опухолевый фиброз 2–3-й степени зарегистрирован у 73% больных с ХЛТ и существенно ниже среди пациентов в группах НАХТ и контрольной – 14 и 13% соответственно ( $p=0,001$ ). Аналогичные результаты получены N. Sakuyma и соавт. [55], в работе которых при оценке гистологических различий между группами пациентов с ХЛТ и НАХТ фиброзные изменения 3-й степени наблюдались в 59,1 и 6,8% случаев соответственно ( $p<0,05$ ).

Таким образом, традиционные шкалы оценки ответной реакции опухоли (Mandard, Dworak, CAP, Rayn, Лавникова и др.), основанные на определении процентного соотношения паренхимы опухолевой ткани и фиброзных изменений в препарате, малоэффективны в случаях применения НАХТ, что говорит о необходимости дальнейшей разработки новых систем оценки опухолевого ответа для таких пациентов.

## Заключение

Снижение частоты отдалённого метастазирования является приоритетным направлением лечения больных РПК с наличием факторов неблагоприятного прогноза. Раннее начало системного химиотерапевтического лечения является ключевым вопросом в реализации данного подхода. Использование двухкомпонентных режимов НАХТ показало хорошие отдалённые результаты, сопоставимые с применением ЛТ/ХЛТ. Кроме того, исключение лучевого компонента лечения в тех случаях, когда это возможно, позволяет уменьшить частоту токсических реакций, возникающих в процессе лечения и избежать негативных эффектов, связанных с ЛТ/ХЛТ. Применение НАХТ целесообразно у пациентов с локализацией в средне- и верхнеампулярном отделах

прямой кишки с высоким риском отдаленного метастазирования. Сочетание двухкомпонентных режимов с таргетной терапией, а также применение трехкомпонентной химиотерапии являются перспективными направлениями неоадьювантного лечения, позволяющими рассчитывать на снижение отдаленного метастазирования и увеличение безрецидивной выживаемости больных, и требуют дальнейшего изучения в рамках клинических исследований.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.А. Невольских – концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста; В.А. Авдеенко – написание исходного текста, доработка текста; А.С. Белохвостова – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Ю.Ю. Михалева – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Т.П. Почуев – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального

содержания; Р.Ф. Зибиров – анализ научной работы; С.А. Иванов – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, рецензирование; А.Д. Каприн – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, рецензирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. AA Nevolskikh – research concept, writing the draft, final conclusions, follow on a revision of the text; VA Avdeenko – writing the draft, follow on a revision of the text; AS Belokhvostova – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content; YuYu Mikhaleva – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content; TP Pochuev – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content; RF Zibirov – analysis of scientific work; SA Ivanov – critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific management; AD Kaprin – critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific management.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; с. 9-10 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020; p. 9-10 (in Russian)].
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак прямой кишки. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2). Ссылка активна на 01.07.2021 [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Rectal cancer. Rubricator of clinical recommendations. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2). Accessed: 01.07.2021 (in Russian)].
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer (version 1.2021). Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed: 02.02.2021.
- Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Невольских А.А., и др. Междисциплинарный подход в лечении рака прямой кишки. *Поволжский онкологический вестник*. 2015;4:21-8 [Berdov BA, Erygin DV, Nevolskikh AA, et al. Interdisciplinary approach in the treatment of cancer of the rectum. *Povolzhskiy onkologicheskij vestnik*. 2015;4:21-8 (in Russian)].
- Lutz M, Zalcborg J, Glynne-Jones R, et al. Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;63:11-24. DOI:10.1016/j.ejca.2016.04.010
- Bahadoer R, Djikstra A, Ettent B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:29-42. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30555-6
- Okuyama T, Sameshima S, Takeshita E, et al. Therapeutic effects of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single-center, retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2018;16:105. DOI:10.1186/s12957-018-1403-9
- Rouanet F, Rullier E, Lelong L, et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma based on the tumor response to induction chemotherapy: preliminary results of the French phase II multicenter GRECCAR4 trial. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(7):653-63. DOI:10.1097/DCR.0000000000000849
- Feng S, Yan P, Zhang Q, et al. Induction chemotherapy followed by neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35:1355-69. DOI:10.1007/s00384-020-03621-y
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;27:834-42. DOI:10.1093/annonc/mdw062
- Ludmir E, Palta M, Willett Ch, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: an emerging option. *Cancer*. 2017;123:1497-506. DOI:10.1002/cncr.30600
- Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030097. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.30097
- Ueki T, Manabe T, Inoue S, et al. A Feasibility study of neoadjuvant XELOX without radiotherapy for locally advanced lower rectal cancer. *Anticancer Res*. 2016;36:741-8.
- Koike J, Funahashi K, Yoshimatsu K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and levofolinate for T3 or T4 stage W1 rectal cancer: the FACT trial. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2017;79:519-25. DOI:10.1007/s00280-017-3243-7
- Oshiro T, Uehara K, Aiba T, et al. Impact of RAS/BRAF mutation status in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2018;23:681-8. DOI:10.1007/s10147-018-1253-z
- Ichikawa N, Homma S, Funakoshi T, et al. Preoperative FOLFOX in resectable locally advanced rectal cancer can be a safe and promising strategy: the R-NAC-01 study 2019 – R-NAC-01 trial. *Surgery Today*. 2019;49(8):712-20. DOI:10.1007/s00595-019-01788-8
- Quezada-Diaz F, Jimenez-Rodriguez R, Pappou E, et al. Effect of neoadjuvant system chemotherapy with or without chemoradiation on bowel function in rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *J Gastr Surg*. 2019;23:800-7. DOI:10.1007/s11605-018-4003-7
- Manatakis DK, Gouvas N, Souglakos J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone for the locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Int J Clin Oncol*. 2020;25:1570-80. DOI:10.1007/s10147-020-01738-2
- Bhudia J, Glynne-Jones R, Smith T, et al. Neoadjuvant Chemotherapy without Radiation in Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(5):287-97. DOI:10.1055/s-0040-1713746
- Кочкина С.О., Гордеев С.С., Федянин М.Ю. Результаты комбинированного лечения с применением неоадьювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2021;9(1):29-36 [Kochkina SO, Gordeev SS, Fedyanin Myu, et al. Results of combined treatment with neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy and a short course of radiation therapy in patients with intermediate-risk rectal cancer. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya*. 2021;9(1):29-36 (in Russian)].
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;4:22-40. DOI:10.1093/annonc/mdt240

22. Taylor F, Quirke Ph, Moran B, et al. Preoperative High-resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, and III Rectal Cancer Best Managed by Surgery Alone. *Ann Surg*. 2011;253:711-9. DOI:10.1097/SLA.0b013e31820b8d52
23. Nagtegaal I, Quirke P. What Is the Role of the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:303-12. DOI:10.1200/JCO.2007.12.7027
24. Koizumi M, Yamada T, Shinji S, et al. Feasibility of neoadjuvant FOLFOX therapy without radiotherapy for baseline resectable rectal cancer. *In vivo*. 2018;32:937-43. DOI:10.21873/invivo.11332
25. Cienfuegos JA, Rodriguez J, Baixauli J, et al. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(1):16-22. DOI:10.17235/reed.2019.6454/2019
26. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2019;25(1):1-42. DOI:10.1007/s10147-019-01485-z
27. ALGizawy SM, Essa HH, Ahmed BM. Chemotherapy alone for patients with stage II/III rectal cancer undergoing radical surgery. *Oncologist*. 2015;20:752-7. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0038
28. Гордеев С.С., Расулов А.О., Мамедли З.З. Неoadъювантная химиотерапия колоректального рака – время изучать новую стратегию лечения? *Вопросы онкологии*. 2014;60(1):18-24 [Gordeev SS, Rasulov AO, Mamedly ZZ, et al. Neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer – the time to learn a new treatment strategy? *Voprosy onkologii*. 2014;60(1):18-24 (in Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2014-60-1-18-24
29. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Rockville: National Cancer Institute; 2017. Available at: <https://ctep.cancer.gov/> Accessed: 15.05.2022.
30. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol*. 2015;26:1722-8. DOI:10.1093/annonc/mdv223
31. Miwa K, Oki E, Enomoto M, et al. Randomized phase II study comparing the efficacy and safety of SOX versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301). *BMC Cancer*. 2021;21(1):23. DOI:10.1186/s12885-020-07766-5
32. Shiraiishi T, Sasaki T, Ikeda K, et al. Predicting prognosis according to preoperative chemotherapy response in patients with locally advanced lower rectal cancer. *BMC Cancer*. 2019;19:1222. DOI:10.1186/s12885-019-6424-4
33. Nishimura J, Hasegawa J, Kato T, et al. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as preoperative therapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2018;82:707-16. DOI:10.1007/s00280-018-3663-z
34. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:3223-33. DOI:10.1200/JCO.18.02309
35. Cercek A, Campbell S, Paul S, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncology*. 2018;4(6):e180071. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0071
36. Yamamoto T, Kawada K, Hida K, et al. Optimal treatment strategy for rectal cancer based on the risk factor for recurrence patterns. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:677-85. DOI:10.1007/s10147-019-01400-6
37. Lin H, Wang L, Zhong X, et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2021;19:141. DOI:10.1186/s12957-021-02251-0
38. Ishii Y, Hasegawa H, Endo T, et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer. *EJSO*. 2010;36:1061-5. DOI:10.1016/j.ejso.2010.05.017
39. Невольских А.А., Авдеенко В.А., Белохвостова А.С., и др. Неoadъювантная химиотерапия как альтернатива лучевой терапии в лечении больных прогностически неблагоприятным раком прямой кишки. *Колоректология*. 2022;21(2):91-104 [Nevolskikh AA, Avdeenko VA, Belohvostova AS, et al. Neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy for rectal cancer with negative prognosis. *Koloproktologia*. 2022;21(2):91-104 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104
40. Zhang J, Huang M, Yue Cai Y, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With mFOLFOXIRI Without Routine Use of Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(4):238-44. DOI:10.1016/j.clcc.2019.07.001
41. Koadama H, Terazawa T, Ishizuka Y, et al. Retrospective Comparison of mFOLFOXIRI With XELOX/SOX as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *In vivo*. 2021;35:977-85. DOI:10.21873/invivo.12340
42. Ding M, Zhang J, Hu H, et al. mFOLFOXIRI versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2022;1:12-20. DOI:10.1016/j.clcc.2021.11.009
43. Rouanet Ph, Rullier E, Lelong B, et al. Tailored Treatment Strategy for Locally Advanced Rectal Carcinoma Based on the Tumor Response to Induction Chemotherapy: Preliminary Results of the French Phase II Multicenter GRECCAR4 Trial. *Dis Colon Rectum*. 2017;7:653-63. DOI:10.1097/DCR.0000000000000849
44. Brouquet A, Bachet J, Huguet F, et al. NORAD01-GRECCAR16 multicenter phase III non-inferiority randomized trial comparing preoperative modified FOLFIRINOX without irradiation to radiochemotherapy for resectable locally advanced rectal cancer (intergroup FRENCH-GRECCAR- PRODIGE trial). *BMC Cancer*. 2020;1:485-9. DOI:10.1186/s12885-020-06968-1
45. Suarez J, Amat I, Vera R, et al. Pathologic Response of Primary Rectal Cancer to Oxaliplatin-Based Chemotherapy. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011;24:119-24. DOI:10.1055/s-0031-1278409
46. Suenaga M, Fujimoto Y, Matsusaka S, et al. Perioperative FOLFOX4 plus bevacizumab for initially unresectable advanced colorectal cancer (NAVIGATE-CRC-01). *Onco Targets Ther*. 2015;8:1111-8. DOI:10.2147/OTT.S83952
47. Song J, Wang Y, Yu H, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Bevacizumab Combined with Total Mesorectal Excision in Treating Locally Advanced Rectal Cancer Patients with BRAF Mutation: Clinical Benefit and Safety. *Comput Math Methods Med*. 2021;2021:4227650. DOI:10.1155/2021/4227650
48. Hasegawa S, Goto S, Matsumoto T, et al. A Multicenter Phase 2 Study on the Feasibility and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Without Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:3587-95. DOI:10.1245/s10434-017-5967-3
49. Tokuhara K, Matsui Y, Ueyama Y, et al. Feasibility and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy without Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *J Anus Rectum Colon*. 2022;6:24-31.
50. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Without Routine Use of Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: A Pilot Trial. *J Clin Oncol*. 2014;6:513-8. DOI:10.1200/JCO.2013.51.7904
51. Nishimura J, Hasegawa J, Noura S, et al. Adjuvant Chemotherapy after Neoadjuvant Chemotherapy and Long-term Outcomes of CAPOX Plus Bevacizumab Followed by TME for High-risk Localized Rectal Cancer. *J Anus Rectum Colon*. 2020;4:108-13. DOI:10.23922/jarc.2019-042
52. Gollub M, Gultekin D, Akin O, et al. Dynamic contrast enhanced-MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol*. 2012;22:821-31. DOI:10.1007/s00330-011-2321-1
53. Fernandez-Martos C, Pericay C, Losa F, et al. Effect of Aflibercept Plus Modified FOLFOX6 Induction Chemotherapy Before Standard Chemoradiotherapy and Surgery in Patients With High-Risk Rectal Adenocarcinoma. The GEMCAD 1402 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(11):1566-73.
54. Nishizawa Y, Saito N, Fujii S, et al. Association between Anal Function and Therapeutic Effect after Preoperative Chemoradiotherapy followed by Intersphincteric Resection. *Dig Surg*. 2012;29:439-45. DOI:10.1159/000345586
55. Sakuyama N, Kojima M, Kawano S, et al. Histological differences between preoperative chemoradiotherapy and chemotherapy for rectal cancer: a clinicopathological study. *Pathol Int*. 2016;66:273-80. DOI:10.1111/pin.12409
56. Hasegawa J, Nishimura J, Mizushima T, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:1079-87. DOI:10.1007/s00280-014-2417-9
57. Borg C, Andre T, Mantion G, et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study. *Ann Oncol*. 2014;25:2205-10. DOI:10.1093/annonc/mdu377
58. Patel UB, Brown G, Machado I, et al. MRI assessment and outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy only for primary rectal cancer: long-term results from the GEMCAD 0801 trial. *Ann Oncol*. 2017;28:344-53. DOI:10.1093/annonc/mdw616
59. Tomida A, Uehara K, Hiramatsu K, et al. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:403-10. DOI:10.1007/s10147-018-1372-6
60. Bisschop C, Dijk TH, Beukema JC, et al. Short-Course Radiotherapy Followed by Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin and Subsequent Radical Treatment in Primary Stage IV Rectal Cancer: Long-Term Results of a Phase II Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2632-8. DOI:10.1245/s10434-017-5897-0



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 14.07.2022

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 04.10.2022

OMNIDOCTOR.RU

# Страница Кокрейновской библиотеки

## The Cochrane Library page

Современная  
Онкология



CC BY-NC-SA 4.0

https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201864

### УЗИ брюшной полости и альфа-фетопротеин в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы

#### Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «УЗИ брюшной полости и альфа-фетопротеин в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени». Оригинальная публикация: Colli A, Nadarevic T, Miletic D, Giljaca V, Fraquelli M, Štimac D, Casazza G. Abdominal ultrasound and alpha-foetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4(4):CD013346. DOI: 10.1002/14651858.CD013346.pub2

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, рак печени, хронические заболевания печени, диагностика, ультразвуковое исследование, альфа-фетопротеин, Кокрейновский систематический обзор

### Abdominal ultrasound and alpha-foetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma

#### Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Colli A, Nadarevic T, Miletic D, Giljaca V, Fraquelli M, Štimac D, Casazza G. Abdominal ultrasound and alpha-foetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4(4):CD013346. DOI: 10.1002/14651858.CD013346.pub2

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, liver cancer, chronic liver diseases, diagnosis, ultrasonography, alpha-foetoprotein, Cochrane systematic review

### Почему улучшение диагностики гепатоцеллюлярной карциномы важно?

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), т.е. рак, возникающий в печени, занимает 6-е место по распространенности рака в мире и 4-е – по смертности от рака среди мужчин. Этот рак встречается в основном у людей с хроническим заболеванием печени независимо от причины. Ультразвуковое исследование (УЗИ), в котором используют ультразвуковые волны для выявления отклонений в печени, может выявить наличие поражений печени, подозреваемых в ГЦК. Альфа-фетопротеин (АФП) – гликопротеин, вырабатываемый печенью и измеряемый в крови, считается опухолевым маркером, поскольку его высокий уровень может быть связан с наличием ГЦК. Эти 2 теста (УЗИ и АФП) используются по отдельности или в комбинации для исключения наличия ГЦК у людей с высоким риском развития ГЦК. Люди высокого риска – это люди, имеющие хроническое заболевание печени. Существующие руководства рекомендуют программы наблюдения, включающие регулярные УЗИ брюшной полости с тестированием на АФП или без него каждые 6 мес для выявления ранних признаков ГЦК, поддающихся хирургической резекции или другому лечению.

### Какова цель этого обзора?

Установить, насколько АФП, УЗИ, а также комбинация АФП и УЗИ подходят для диагностики ГЦК у людей с хроническими заболеваниями печени.

### Что было изучено в этом обзоре?

АФП (опухольный маркер), который легко измеряется в крови с помощью коммерческого набора. В исследованиях АФП были использованы различные пороговые значения для определения теста как положительного или отрицательного.

УЗИ – это оборудование, доступное во всем мире. УЗИ создает изображения печени и других органов брюшной полости. С помощью этого метода можно обнаружить наличие поражений печени, подозрительных в отношении ГЦК.

Сочетание АФП и УЗИ может выявить или опровергнуть наличие поражений печени, подозрительных в отношении ГЦК.

### Каковы основные результаты этого обзора?

Мы обнаружили 373 исследования среди взрослых пациентов: АФП был проанализирован в 326 исследованиях, в которых приняли участие 144 570 человек; УЗИ – в 39 исследованиях, в которых приняли участие 18 792 человека; а сочетание АФП и УЗИ – в 8 исследованиях, в которых приняли участие 5454 человека.

- АФП с пороговым значением 20 нг/мл (147 исследований): тест был положительным у 60 из 100 участников с ГЦК и у 16 из 100 участников без ГЦК. АФП с пороговым значением 200 нг/мл (56 исследований): тест был положительным у 36 из 100 участников с ГЦК и только у 1 из 100 без ГЦК.
- УЗИ (39 исследований): тест был положительным у 72 из 100 участников с ГЦК и у 6 из 100 участников без ГЦК.
- Комбинация АФП с пороговым значением 20 нг/мл и УЗИ (6 исследований): один или оба теста были положительными у 96 из 100 участников с ГЦК и у 15 из 100 участников без ГЦК.

Таким образом, сочетание этих двух тестов лучше влияет пациентов с ГЦК среди участников исследования. Учитывая, что люди с хроническими заболеваниями печени имеют ГЦК в 5 случаях из 100, можно предположить, что среди 1 тыс. человек с хроническими заболеваниями печени 50 человек будут иметь ГЦК, и, используя АФП и УЗИ

брюшной полости в комбинации, можно обнаружить из них 48 людей с ГЦК, а 2 человека останутся невыявленными и не получат соответствующего лечения; 950 из 1 тыс. человек не будут иметь ГЦК, а 143 из них поставят неправильный диагноз ГЦК, и они подвергнутся дальнейшему ненужному тестированию, такому как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография или биопсия.

### Насколько надежны результаты исследований в этом обзоре?

Все исследования, кроме одного, имели проблемы с риском смещения (систематической ошибки), особенно при отборе участников и правильном определении наличия ГЦК. Эти проблемы могут помешать правильной оценке диагностической способности трех тестов.

### К кому применимы результаты этого обзора?

Люди с хроническими заболеваниями печени.

### Какие выводы можно сделать из этого обзора?

При использовании АФП, 20 нг/мл в качестве порогового значения, около 40% случаев ГЦК были бы пропущены,

а при использовании только УЗИ – более 1/4. Чувствительность была максимальной, когда эти 2 теста использовались в комбинации, и менее 5% случаев ГЦК были бы пропущены при примерно 15% ложноположительных результатов.

Перевод: Суворов Владимир Александрович.

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: [cochrane.russia@gmail.com](mailto:cochrane.russia@gmail.com)  
Источник: Colli A, Nadarevic T, Miletic D, Giljaca V, Fraquelli M, Štimac D, Casazza G. Abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. Version published: 15 April 2021.  
DOI: 10.1002/14651858.CD013346.pub2

Ссылки: [https://www.cochrane.org/ru/CD013346/LIVER\\_uzi-bryushnoy-polosti-i-alfa-fetoprotein-v-diagnostike-gepatocellyulyarnoy-karcinomy](https://www.cochrane.org/ru/CD013346/LIVER_uzi-bryushnoy-polosti-i-alfa-fetoprotein-v-diagnostike-gepatocellyulyarnoy-karcinomy)  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013346.pub2/full#CD013346-abs-0001>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



<https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201859>

## Какой анализ на скрытую кровь в кале является более точным в выявлении рака кишечника и крупных полипов при скрининге населения?

### Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Гваяковая проба на скрытую кровь в кале по сравнению с иммунохимическим анализом для скрининга на колоректальный рак у лиц со средней степенью риска». Оригинальная публикация: Grobbee EJ, Wisse PH, Schreuders EH, van Roon A, van Dam L, Zaubler AG, Lansdorp-Vogelaar I, Bramer W, Berhane S, Deeks JJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME, Spaander MC, Kuipers EJ. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. Cochrane Database Syst Rev. 2022;6(6):CD009276. DOI: 10.1002/14651858.CD009276.pub2

**Ключевые слова:** колоректальный рак, рак кишечника, полипы кишечника, скрининг, диагностика, гваяковая проба на скрытую кровь, иммунохимический анализ, Кокрейновский систематический обзор

## Which faecal blood test is more accurate in detecting bowel cancer and large polyps in population screening?

### Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Grobbee EJ, Wisse PHA, Schreuders EH, van Roon A, van Dam L, Zaubler AG, Lansdorp-Vogelaar I, Bramer W, Berhane S, Deeks JJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME, Spaander MCW, Kuipers EJ. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. Cochrane Database Syst Rev. 2022;6(6):CD009276. DOI: 10.1002/14651858.CD009276.pub2

**Keywords:** colorectal cancer, bowel cancer, bowel polyps, screening, diagnosis, guaiac-based faecal occult blood tests, immunochemical tests, Cochrane systematic review

### Актуальность

Одним из наиболее часто диагностируемых видов рака является рак кишечника или колоректальный рак (CRC). Раннее выявление, до появления симптомов, облегчает лечение рака кишечника и повышает шансы на выживание. Участие в программе скрининга на рак кишечника может привести к раннему обнаружению и удалению больших полипов или полипов на поздней стадии (аденом на поздней стадии), которые считаются предшественниками рака кишечника. Наличие крови в кале может быть ранним признаком рака кишечника или полипов. Для выявления наличия крови в кале использу-

ют простые анализы кала. Для скрининга населения используют 2 типа анализов кала на скрытую кровь: гваяковая проба на скрытую кровь в кале (gFOBt) и иммунохимический анализ кала (FIT). Крупные более давние исследования показали, что скрининг с помощью гваяковой пробы может снизить смертность. Мы сравнили точность этих двух видов анализов в систематическом обзоре литературы, чтобы оценить, какой вид анализов дает лучшие результаты при скрининге на рак кишечника у населения и во вторую очередь на неоплазию на поздней стадии (которая включает в себя как рак кишечника, так и полипы на поздней стадии).

## Характеристика исследований

Мы провели подробный поиск исследований в онлайн-базах данных, в которых либо оценивали, либо сравнивали эти 2 вида анализов при скрининге на колоректальный рак. В обзор были включены только исследования, проведенные среди лиц со средней степенью риска старше 40 лет без симптомов. Эталонным стандартом для сравнения результатов анализов было полное эндоскопическое обследование толстого кишечника с помощью камеры на гибкой трубке, пропущенной через задний проход (колоноскопия). Мы рассмотрели 2 типа исследований: те, в которых все участники проходили и анализ кала, и колоноскопию; и те, в которых колоноскопию проходили только участники с неблагоприятным результатом анализа кала (в этих исследованиях участники, не прошедшие колоноскопию после анализа кала, наблюдали не менее 1 года, чтобы выяснить, будет ли у них диагностирован колоректальный рак). Доказательства актуальны по состоянию на 25 июня 2019 г. Мы провели повторный поиск 14 сентября 2021 г., в результате которого было обнаружено только одно потенциально приемлемое исследование, которое в настоящее время ожидает классификации.

## Характеристика анализов

Проходящих скрининг с помощью гваяковой пробы инструктируют собрать 2 образца кала из трех последовательных порций стула и нанести мазок полученного материала на 6 полосок для кала. Если в кале присутствует кровь, полоска изменяет цвет. Число полосок с измененным цветом, необходимое для направления на колоноскопию, варьируется в разных скрининговых программах. В большинстве программ для направления достаточно одной полоски с измененным цветом, однако в других программах число полосок устанавливается на уровне пяти из шести.

Проходящих скрининг с помощью иммунохимического анализа инструктируют собрать один образец кала из одной порции стула в пробирку с помощью щеточки или шпателя. Затем эту пробирку отправляют в лабораторию, где можно измерить концентрацию крови в кале. В зависимости от степени этой концентрации, выше или ниже так называемого отсечения или порога, обследуемый направляется на колоноскопию. Это отсечение отличается в зависимости от программы скрининга.

## Ключевые результаты

Мы проанализировали 63 исследования, включающие почти 4 млн человек. Результаты этого обзора показывают, что если теоретически 10 тыс. человек примут участие в скрининге с анализом кала на скрытую кровь, и у 100 человек из этой группы будет обнаружен колоректальный рак:

- из 100 человек с колоректальным раком при прохождении скрининга с помощью иммунохимического анализа 24 будут не выявлены;
- из 100 человек с колоректальным раком при прохождении скрининга с помощью гваяковой пробы 61 будет не выявлен.

Мы также рассмотрели участников с большими полипами, колоректальным раком или обоими этими заболеваниями. Если теоретически 10 тыс. человек примут участие в скри-

нинге с помощью анализа кала на скрытую кровь и у 1 тыс. человек из этой группы будут обнаружены большие полипы, колоректальный рак или оба эти заболевания:

- из 1 тыс. человек с большими полипами, колоректальным раком или обоими этими заболеваниями при прохождении скрининга с помощью гваяковой пробы 850 будут не выявлены;
- из 1 тыс. человек с большими полипами, колоректальным раком или обоими этими заболеваниями при прохождении скрининга с помощью иммунохимического анализа 670 будут не выявлены.

В этой теоретической группе 10 тыс. человек, проходящих скрининг:

- 594 людям, проходящим скрининг с помощью иммунохимического анализа, будет предложена «ненужная» колоноскопия – ненужная, потому что у них нет колоректального рака;
- 594 людям, проходящим скрининг с помощью гваяковой пробы, будет предложена «ненужная» колоноскопия.

Из результатов, описанных выше, видно, что скрининг с помощью иммунохимического анализа пропускает меньше случаев колоректального рака, чем скрининг с помощью гваяковой пробы, в то время как одинаковое число проходящих скрининг с каждым типом анализов кала на кровь подвергается ненужной колоноскопии.

## Насколько надежны результаты исследований в этом обзоре?

Результаты исследований надежны, так как включенные исследования в основном соответствовали критериям качества, которые мы установили перед началом обзора.

## Будущие исследования

Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы выяснить, может ли в долгосрочной перспективе скрининг с помощью иммунохимического анализа снизить число случаев рака кишечника и смертей, и сравнить эти результаты с результатами скрининга с помощью гваяковой пробы.

Перевод: Пляхина Ксения Сергеевна.

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна. Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: [cochraneurussia@gmail.com](mailto:cochraneurussia@gmail.com)

Источник: Grobbee EJ, Wisse PHA, Schreuders EH, van Roon A, van Dam L, Zuber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Bramer W, Berhane S, Deeks JJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME, Spaander MCW, Kuipers EJ. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database of Systematic Review*. Version published: 06 June 2022. DOI: 10.1002/14651858.CD009276.pub2.

Ссылки: [https://www.cochrane.org/ru/CD009276/COLOCA\\_kakoy-analiz-na-skrytyyu-krov-v-kale-yavlyaetsya-bolee-tochnym-iv-vyyavlenii-raka-kishechnika-i](https://www.cochrane.org/ru/CD009276/COLOCA_kakoy-analiz-na-skrytyyu-krov-v-kale-yavlyaetsya-bolee-tochnym-iv-vyyavlenii-raka-kishechnika-i)  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009276.pub2/full>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd