

№1

TOM.
VOL. 25

2023

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

Том 25, №1, 2023

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

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

Главный редактор

Поддубная

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

Ответственные секретари

Огнерубов

Николай Алексеевич,
д.м.н., профессор,
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

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

Галламины Андреа, профессор, Центр по борьбе с раком Антуана Лаккасаня, 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. Серджаньоли» Болонского университета, Болонья, Италия

Гиа Паоло, д.м.н., профессор, Университет Вита-Салуте 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: 9000 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

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

modernonco.orscience.ru

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

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

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

Все права защищены. 2023 г.

Издатель:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алаяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературные редакторы-корректоры:

Полина Правдикова, Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Лариса Минченко

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



Journal of Modern Oncology

modernonco.orscience.ru

Vol. 25, No. 1, 2023

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

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

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

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

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (on Elibrary.ru) and SCOPUS.

Editor-in-Chief

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

Executive secretaries

Nikolai A. Ognerubov,
M.D., Ph.D., Professor,
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

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

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

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

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

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

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

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

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

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskii izdaniya

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

Circulation: 9000 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

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. 2023.

Publisher: CONSILIUM MEDICUM

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

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

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

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor: Margarita Kapelovich

Literary Editors-Proofreaders:

Polina Pravdikova, Mariia Manziuk

Design and Layout: Larisa Minchenko

Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Методические рекомендации

Рекомендации по эндоскопической диагностике, лечению и наблюдению пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки. 2022 год
О.А. Малихова, Д.В. Завьялов, С.В. Кашин, К.В. Шишин, М.Г. Ильяшенко, Ш.У. Киреев, А.И. Михин, А.Н. Сидорова, А.Г. Малихов

Обзор

Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: рак предстательной железы
М.И. Волкова, Б.Я. Алексеев, Д.А. Носов, К.М. Ньюшко

Клинический случай

Комбинация энкорафениба и биниметиниба в лечении пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*
К.В. Орлова, Н.Н. Петенко, Н.В. Гаранина, Л.В. Демидов

Оригинальная статья

Иммунологическая детекция и клиническое значение поражения костного мозга при меланоме кожи
М.А. Крыловецкая, С.В. Чулкова, И.Г. Маркина, О.А. Чернышева, И.Г. Комаров, О.П. Колбаская, Н.А. Купрышина, А.В. Логачев, И.Н. Михайлова, Л.В. Демидов, Н.Н. Тупицын

Обзор

По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику
И.В. Колядина

Обзор

По следам SABCS 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику
И.В. Колядина

Обзор

Влияние ингибиторов CDK4/6 на общую выживаемость пациенток с распространенным HR+/HER2- РМЖ во всей популяции и в особых клинических подгруппах неблагоприятного прогноза
К.С. Гречухина, М.В. Калугин, А.А. Просвиринов, М.В. Сухова, Л.Г. Жукова

Оригинальная статья

Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования
Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная

Оригинальная статья

Влияние лучевой терапии на развитие осложнений при одномоментной аутологичной реконструкции молочной железы DIEP-лоскутом у больных раком молочной железы
И.С. Дуадзе, А.Д. Каприн, А.Д. Зикирходжаев, И.В. Решетов, Ф.Н. Усов, Е.А. Рассказова, А.С. Сухотко, М.В. Старкова, Д.В. Багдасарова, Д.Ш. Джабраилова, Ш.Г. Хакимова

Оригинальная статья

Роль минимальной остаточной болезни в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей
Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев

Оригинальная статья

Таргетная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при рецидивирующей/рефрактерной лимфоме Ходжкина у детей и подростков: результаты пилотного исследования
Н.С. Цаплина, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

CLINICAL ONCOLOGY

5

Guidelines

Guidelines for the endoscopic diagnosis, treatment and follow-up of patients with epithelial neoplasms of the colon. 2022
Olga A. Malikhova, Dmitry V. Zavyalov, Sergey V. Kashin, Kirill V. Shishin, Maria G. Ilyashenko, Shamil U. Kireev, Andrey I. Mikhin, Alexandra N. Sidorova, Arkady G. Malikhov

15

Review

Updates in urologic oncology guidelines: prostate cancer
Maria I. Volkova, Boris Ya. Alekseev, Dmitry A. Nosov, Kirill M. Nyushko

21

Case Report

Combination of encorafenib and binimetinib in the treatment of patients with *BRAF*-mutated advanced melanoma
Kristina V. Orlova, Natalia N. Petenko, Natalia V. Garanina, Lev V. Demidov

28

Original Article

Immunological detection of bone marrow lesions in skin melanoma and its clinical significance: Observational study
Maria A. Krylovetskaya, Svetlana V. Chulkova, Irina G. Markina, Olga A. Chernysheva, Igor G. Komarov, Olga P. Kolbatskaya, Natalya A. Kupryshina, Andrey V. Logachev, Irina N. Mikhaylova, Lev V. Demidov, Nikolai T. Tupitsyn

35

Review

Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice
Irina V. Kolyadina

46

Review

Following in the footsteps of SABCS 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice
Irina V. Kolyadina

55

Review

The effect of CDK4/6 inhibitors on the overall survival in patients with advanced HR+/HER2- BC in the entire population and in special clinical subgroups of unfavorable prognosis
Katerina S. Grechukhina, Maxim V. Kalugin, Andrey A. Prosvirnov, Margarita V. Sukhova, Liudmila G. Zhukova

63

Original Article

Clinical factors of the risk of hyperplastic endometry processes on tamoxifen therapy with breast cancer: Retrospective population study
Ekarerina O. Golubenko, Marina I. Savelyeva, Irina V. Poddubnaya, Vera V. Korennaya

68

Original Article

Influence of radiation therapy on the development of complications in single-stage autologous breast reconstruction with a DIEP-flap in breast cancer patients: a retrospective study
Ilona S. Duadze, Andrey D. Kaprin, Aziz D. Zikiryakhodzaev, Igor V. Reshetov, Fedor N. Usov, Elena A. Rasskazova, Anna S. Sukhotko, Marianna V. Starkova, Daria V. Bagdasarova, Dzhamilya Sh. Dzhabrailova, Shakhnoza G. Khakimova

73

Original Article

The role of minimal residual disease in therapy of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective cohort study
Yulia S. Korkina, Timur T. Valiev

78

Original Article

Targeted therapy and hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma in pediatric and adolescent patients: a pilot protocol results
Natalia S. Tsaplina, Timur T. Valiev, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

Оригинальная статья

Диагностическая значимость ракового антигена СА-62 для раннего выявления и дифференциальной диагностики немелкоклеточного рака легкого: результаты слепых клинических исследований

Ж.Р. Черкасова, А.И. Простякова, С.А. Цуркан, Н.В. Суганов, А.М. Борода, А.В. Жиленкова, Ю.Н. Пирогова, З.Д. Сангаджиева, А.С. Русанов, А.А. Рожков, А.С. Фатьянова, Н.М. Никитина, Н.Н. Багмет, М.И. Секачева



82

Original Article

Diagnostic significance of CA-62 cancer antigen for early detection and differential diagnosis of non-small cell lung cancer: results of the blind clinical trials

Janneta R. Tcherkassova, Anna I. Prostyakova, Sergei A. Tsurkan, Nikolai V. Suganov, Alexander M. Boroda, Angelina V. Zhilenkova, Juliya N. Pirogova, Zaiana D. Sangadzhieva, Aleksandr S. Rusanov, Aleksandr A. Rozhkov, Anastasia S. Fatyanova, Natalia M. Nikitina, Nikolay N. Bagmet, Marina I. Sekacheva

Клинический случай

Определение сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке с использованием радиофармпрепарата Сентискан, ^{99m}Tc

А.С. Шевчук, А.С. Крылов, Р.И. Князев, К.В. Афанасьева

91

Case Report

Determination of sentinel lymph nodes in gynecological cancer using the radiopharmaceutical Sentiscan. A case series

Alexey S. Shevchuk, Alexander S. Krylov, Rostislav I. Knyazev, Kristina V. Afanasieva

Оригинальная статья

Характеристика рецепторного фенотипа опухоли-ассоциированных иммунных клеток эпителиально-мезенхимального микроокружения рака яичников

В.Н. Журман



99

Original Article

Characteristics of the receptor phenotype of tumor-associated immune cells of the epithelial-mesenchymal microenvironment of ovarian cancer

Varvara N. Zhurman

Оригинальная статья

Молекулярно-генетический ландшафт десмоидного фиброматоза абдоминальной и забрюшинной локализации. Ретроспективное исследование

К.А. Турупаев, М.Д. Будурова, М.Г. Филиппова, А.А. Исаев, Я.В. Гриднева, Д.Н. Хмелькова, М.А. Гайрян, И.В. Миронова, М.П. Никулин, А.И. Пучкова, В.В. Делекторская

104

Original Article

Molecular-genetic landscape of abdominal and retroperitoneal desmoid fibromatosis: a retrospective study

Kirill A. Turupaev, Marina D. Budurova, Margarita G. Filippova, Artur A. Isayev, Yana V. Gridneva, Darya N. Khmelkova, Margarita A. Gayryan, Irina V. Mironova, Maxim P. Nikulin, Alena I. Puchkova, Vera V. Delektorskaya

Оригинальная статья

Эффективная профилактика инфекции COVID-19 у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию (региональный анализ)

Ч.Х. Валиахметова, Э.И. Сираева, А.А. Измаилов

111

Original Article

Effective prevention of COVID-19 infection in cancer patients receiving antitumor drug therapy: a regional analysis

Chulpan Kh. Valiakhmetova, Elsa R. Siraeva, Adel A. Izmailov

Оригинальная статья

Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики

К.В. Сапожников, И.В. Сорокина, А.В. Гусев, Н.А. Саблева, В.Д. Соколова, Д.Г. Толкачева, А.М. Березина

115

Original Article

Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data

Kirill V. Sapozhnikov, Irina V. Sorokina, Aleksandr V. Gusev, Natalia A. Sableva, Valeriia D. Sokolova, Daria G. Tolkaeva, Anna M. Berezina

Клиническое наблюдение

Возможности терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией в гене *BRAF* V600E. Клинические наблюдения

Е.М. Полянская, М.Ю. Федянин

123

Case Report

The possibilities of therapy of patients with metastatic colorectal cancer with *BRAF* V600E mutation. Clinical cases

Elizaveta M. Polyanskaya, Mikhail Iu. Fedyanin

Клинический случай

Терапия хронической боли у онкологических пациентов: клиническая практика применения препарата Тафалгин

Н.А. Огнерубов

128

Case Report

Therapy of chronic pain in cancer patients:

Tafalgin use experience

Nikolai A. Ognerubov

Оригинальная статья

Влияние трансфузии донорских и аутоэритроцитов на онкологические результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом

М.И. Волкова, П.И. Феоктистов, А.К. Бегалиев, А.Р. Шин, В.Б. Матвеев, А.О. Приходченко



133

Original Article

Effect of transfused donor and autoerythrocytes on the oncological outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma with tumor-related venous thrombosis: observational study

Maria I. Volkova, Pavel I. Feoktistov, Adilet K. Begaliev, Alexandr R. Shin, Vsevolod B. Matveev, Aleksey O. Prikhodchenko

Клинический случай

Клинический случай осложнения иммунотерапии – энцефалит

М.А. Лядова, О.А. Кучевская, Е.А. Куликова



140

Case Report

Clinical case of complications of immunotherapy – encephalitis

Marina A. Lyadova, Olesya A. Kuchevskaya, Evgeniya A. Kulikova

Сотрудничество

Страница Кокрейновской библиотеки



145

Collaboration

The Cochrane Library page



Рекомендации по эндоскопической диагностике, лечению и наблюдению пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки 2022 год

О.А. Малихова^{✉1}, Д.В. Завьялов², С.В. Кашин^{2,3}, К.В. Шишин⁴, М.Г. Ильяшенко⁵, Ш.У. Киреев⁶, А.И. Михин⁷, А.Н. Сидорова⁸, А.Г. Малихов¹

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

²ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

³ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;

⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵МБУЗ «Клинико-диагностический центр “Здоровье”», Ростов-на-Дону, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

СОГЛАСИТЕЛЬНАЯ КОМИССИЯ ЭКСПЕРТОВ

Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Кашин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», ФГБУ ВО ЯГМУ, Ярославль, Россия

Малихов Аркадий Геннадьевич – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Шишин Кирилл Вячеславович – д-р мед. наук, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», Москва, Россия

Ткаченко Олег Борисович – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

Дробязгин Евгений Александрович – д-р мед. наук, ФГБОУ ВО НГМУ, Новосибирск, Россия

Завьялов Дмитрий Вячеславович – д-р мед. наук, ФГБУ ВО ЯГМУ, Ярославль, Россия

Камалетдинова Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, ГАУЗ РК ОД, Уфа, Россия

Круглова Ирина Иосифовна – канд. мед. наук, ГБУЗ СОКОД, Самара, Россия

Ли Наталья Анатольевна – ОГАУЗ ТО ОД, Томск, Россия

Легостаев Владислав Михайлович – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия

Мамедли Заман Заурович – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Ключевые слова: эндоскопия, новообразования толстой кишки, эпителиальное новообразование, эндоскопическое удаление, эндоскопическая резекция, метод диссекции в подслизистом слое, критерии радикальности эндоскопической диссекции, контрольная колоноскопия

Для цитирования: Малихова О.А., Завьялов Д.В., Кашин С.В., Шишин К.В., Ильяшенко М.Г., Киреев Ш.У., Михин А.И., Сидорова А.Н., Малихов А.Г. Рекомендации по эндоскопической диагностике, лечению и наблюдению пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки. 2022 год. Современная Онкология. 2023;25(1):5–14. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.201972

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: malikhova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0829-7809

Завьялов Дмитрий Вячеславович – д-р мед. наук, ФГБУ ВО ЯГМУ

Кашин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, ФГБУ ВО ЯГМУ

Шишин Кирилл Вячеславович – д-р мед. наук, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Ильяшенко Мария Георгиевна – канд. мед. наук, МБУЗ «КДЦ “Здоровье”»

Киреев Шамиль Уралович – ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Михин Андрей Игоревич – ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова»

Сидорова Александра Николаевна – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Малихов Аркадий Геннадьевич – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

✉ Olga A. Malikhova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: malikhova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0829-7809

Dmitry V. Zavyalov – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University

Sergey V. Kashin – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University

Kirill V. Shishin – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Maria G. Ilyashenko – Cand. Sci. (Med.), Clinical and Diagnostic Center “Zdorovie”

Shamil U. Kireev – Almazov National Medical Research Centre

Andrey I. Mikhin – Pirogov City Clinical Hospital №1

Alexandra N. Sidorova – Petrov National Medicine Research Center of Oncology

Arkady G. Malikhov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Guidelines for the endoscopic diagnosis, treatment and follow-up of patients with epithelial neoplasms of the colon. 2022

Olga A. Malikhova^{✉1}, Dmitry V. Zavyalov², Sergey V. Kashin^{2,3}, Kirill V. Shishin⁴, Maria G. Ilyashenko⁵, Shamil U. Kireev⁶, Andrey I. Mikhin⁷, Alexandra N. Sidorova⁸, Arkady G. Malikhov¹

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

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

³Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;

⁴Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

⁵Clinical and Diagnostic Center "Zdorov'e", Rostov-on-Don, Russia;

⁶Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁷Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia;

⁸Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Keywords: endoscopy, colorectal neoplasms, epithelial neoplasm, endoscopic removal, endoscopic resection, submucosal dissection method, endoscopic dissection radicality criteria, follow-up colonoscopy

For citation: Malikhova OA, Zavyalov DV, Kashin SV, Shishin KV, Ilyashenko MG, Kireev SU, Mikhin AI, Sidorova AN, Malikhov AG. Guidelines for the endoscopic diagnosis, treatment and follow-up of patients with epithelial neoplasms of the colon. 2022. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):5–14. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.201972

Содержание

Список сокращений

Основные положения

I. Общие вопросы (терминология, классификация)

II. Методики эндоскопического удаления и условия их применения

III. Эндоскопическая резекция слизистой методом диссекции в подслизистом слое

IV. Профилактика осложнений

V. Принципы наблюдения

VI. Литература

Список сокращений

ГПП – горячая петлевая полипэктомия

СОП – стандарты операционных процедур

ХПР – холодная петлевая резекция

ЭРС – эндоскопическая резекция слизистой

CO₂ – медицинский углекислый газ

en-bloc – удаление единым блоком

BLI – Bioluminescence Imaging

EMR – Endoscopic Mucosal Resection

ESD – Endoscopic Submucosal Dissection

FICE – Flexible Imaging Color Enhancement

HD – высокое разрешение

JNET – Japan NBI Expert Team classification

LCI – Linked Color Imaging

LST – laterally spreading tumors, латерально распространяющиеся опухоли

LST-NG (PD) – негранулярный тип латерально распространяющейся опухоли (псевдоуглубленный тип)

NBI – Narrow Band Imaging

NICE – International Classification of Goods and Services

VIST – Versatile Intelligent Staining Technology

Основные положения

1. Применительно к эндоскопическим методам диагностики и лечения целесообразно использовать термин «эпителиальное новообразование».

2. Рекомендуется описывать тип роста эпителиальных новообразований толстой кишки по Парижской эндоскопической классификации поверхностных неопластических поражений.

3. Для описания поверхностных новообразований, которые распространяются латерально вдоль стенки кишки и имеют диаметр 10 мм и больше, необходимо применять термин «латерально распространяющееся образование» (LST), а структуру их поверхности необходимо описывать как гранулярную или негранулярную.

4. Для прогнозирования морфологической структуры и риска инвазии эпителиальных новообразований толстой кишки рекомендуется использовать методики цифрового контрастирования в зависимости от наличия технической возможности: узкоспектральное изображение (NBI), технология спектрального цветового выделения (FICE), визуализация синим цветом (BLI), визуализация связанных цветов (LCI), i-Scan-OE, технология цифрового режима мульти-спектральной визуализации (VIST).

5. Для прогнозирования морфологии и/или глубины инвазии новообразований толстой кишки рекомендуется использовать валидированные международные классификации – NICE и/или JNET.

6. Мы считаем, что возможно не выполнять щипцовую биопсию новообразования толстой кишки размерами менее 20 мм, если выявлены признаки его доброкачественности и на следующем этапе планируется его эндоскопическое удаление, при соблюдении следующих условий:

- исследование выполнено на эндоскопической системе, оснащенной функцией HD и цифрового/оптического контрастирования (NBI, BLI, LCI, i-Scan OE, VIST);
- врач-эндоскопист имеет опыт применения методик контрастирования;
- при выполнении исследования проведена фото-/видеофиксация эндоскопического изображения, в том числе в режиме цифрового контрастирования.

7. Эндоскопическое удаление новообразования толстой кишки рекомендуется проводить в рамках одного вмешательства. В случае отсутствия возможности одноэтапного удаления новообразования необходимо направить пациента в региональный или профильный федеральный центр.

8. Удаление эпителиального новообразования толстой кишки возможно в амбулаторных условиях в качестве метода тотальной биопсии. Необходимо соблюдение следующих условий:

- размеры удаляемого образования не более 10 мм. Алгоритмы действий в зависимости от размера новообразования могут быть изменены локальными регламентирующими документами/СОП отдельного лечебного учреждения;

- отделение/кабинет эндоскопии должны быть оснащены средствами для остановки кровотечения (электрохирургическим высокочастотным аппаратом, клипатором, инъектором);
- у пациента нет противопоказаний для планового вмешательства (выраженная сопутствующая патология, прием антикоагулянтной терапии и т.д.);
- пациент имеет результаты клинического обследования. Рекомендованный минимум обследования: электрокардиография, общий анализ крови, коагулограмма. Перечень обследований и сроки давности проведения исследований должны соответствовать требованиям существующего законодательства;
- в лечебном учреждении, в котором выполняется вмешательство, есть возможность экстренной госпитализации в случае возникновения осложнений.

9. Мы рекомендуем ХПП как предпочтительный метод удаления миниатюрных (5 мм и меньше) и средних (6–9 мм) новообразований.

10. ГПП рекомендуется как предпочтительный метод удаления новообразований на ножке.

11. При удалении новообразования толстой кишки размером 20 мм и больше на ножке любого размера методикой ГПП рекомендуется проводить профилактику кровотечений при помощи предварительного наложения гемостатической петли или клипс.

12. Для удаления новообразований размерами 10–19 мм с неполиповидным типом роста рекомендуется выполнение ЭРС.

13. Мы рекомендуем использовать методику пофрагментарной эндоскопической резекции доброкачественных новообразований более 20 мм, если удаление en-bloc невозможно или небезопасно.

14. Рекомендуется извлекать все удаленные эпителиальные новообразования для гистологической оценки.

15. Для выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ESD) рекомендуется использовать растворы с большей вязкостью, чем физиологический раствор, зарегистрированные для этого вида вмешательств.

16. Удаление злокачественного новообразования методом ESD рекомендовано в тех ситуациях, когда петлевая резекция en-bloc, вероятно, не будет иметь технического успеха.

17. Радикально удаленными следует считать злокачественные новообразования толстой кишки любого размера, удаленные en-bloc, без наличия опухолевых клеток в краях ре-

зекции, которые гистологически не превышают следующие критерии: аденокарциномы дифференцированного типа, глубина инвазии не более sm1 (менее 1 мм в подслизистый слой), отсутствие лимфоваскулярной инвазии, инвазивного фронта (tumor budding 1).

18. Мы рекомендуем использовать CO₂ вместо воздуха при выполнении эндоскопической резекции и эндоскопической резекции с ESD.

19. Мы рекомендуем проводить оценку дефекта слизистой после эндоскопического удаления новообразования для выявления признаков и факторов риска перфорации стенки кишки. При обнаружении последних должно выполняться клипирование дефекта слизистой.

20. При удалении новообразования толстой кишки на широком основании вопрос профилактического клипирования дефекта слизистой должен решаться индивидуально, с учетом его локализации и размера.

21. Мы не рекомендуем удалять новообразования на ножке (0–1r тип по Парижской классификации), используя режим CUT («Резание») без коагуляции, из-за высокого риска интраоперационного кровотечения.

22. Мы не рекомендуем пользоваться исключительно режимом коагуляции при выполнении ЭРС в связи с более высоким риском отсроченной послеоперационной перфорации.

23. Мы рекомендуем пациентам, которым выполнено радикальное удаление доброкачественного новообразования толстой кишки en-bloc, провести повторную колоноскопию через 3 года.

24. Мы рекомендуем провести вторую контрольную колоноскопию через 5 лет, если при первой контрольной колоноскопии не обнаружено эпителиальных новообразований.

25. Мы рекомендуем проводить контрольную колоноскопию через 3–6 мес после пофрагментарной эндоскопической резекции эпителиальных новообразований. Следующую колоноскопию мы рекомендуем через 12 мес.

26. Мы не рекомендуем выполнять биопсию рубца после эндоскопического удаления эпителиального новообразования при отсутствии визуальных признаков рецидива.

27. Мы рекомендуем врачам-эндоскопистам предоставлять пациентам письменную рекомендацию о сроках контрольной колоноскопии после удаления эпителиальных новообразований с учетом всех эндоскопических, гистологических результатов и пациент-зависимых факторов.

I. Общие вопросы (терминология, классификация)

Применительно к эндоскопическим методам диагностики и лечения целесообразно использовать термин «**эпителиальное новообразование**». Подобный термин характеризует объемное образование, источником происхождения которого является слизистая оболочка толстой кишки. Это с достаточной степенью убедительности можно выяснить непосредственно при проведении эндоскопического исследования с использованием при необходимости уточняющих методов диагностики (цифровой хромоскопии или окрашивания витальными красителями, увеличительной эндоскопии) без дополнительных методов визуализации (эндосонографии, эндомироскопии и др.).

Нецелесообразно использование термина «**опухоль**», так как истинная природа новообразования может быть окончательно установлена только по результатам гистологического исследования. Вне зависимости от доброкачественного или злокачественного характера новообразования истинная морфологическая структура новообразования устанавливается только после морфологического исследования его части (при взятии биопсии) или целиком (при полном удалении). В последующем гистологическая верификация вместе с другими характеристиками (число, размер, злокачественный потенциал, генетический фон, возраст и другие) является основанием для определения тактики наблюдения и необходимости дополнительного лечения.

Термин «**образования**» носит более общий характер и включает в себя другие неопухолевые патологические состояния или анатомические структуры, являющиеся следствием оперативного вмешательства, естественного течения воспалительного процесса или аномалиями развития.

Не рекомендуется также использование термина «**полип**», так как он может быть применим только к определенной части новообразований с экзофитным характером роста.

Для описания эндоскопических методик удаления образований следует принимать во внимание следующее: эпителиальное новообразование может быть удалено путем резекции слизистой или полнослойной резекции участка кишки.

EMR может быть выполнена с предварительной инъекцией раствора в подслизистый слой или без таковой. При этом в зависимости от размера образования и техники резекции эпителиальное новообразование может быть удалено en-bloc (моноблочная резекция) или несколькими фрагментами (пофрагментарная резекция). При проведении резекции без электрохирургического оборудования следует использовать термин «холодная петлевая резекция». Если использовался электрохирургический высокочастотный аппарат, то желательно указывать режим используемой энергии и параметры тока резки и коагуляции.

В зависимости от клинической ситуации петлевая резекция слизистой может являться эндоскопической операцией, преследующей удаление выявленного ранее новообразования, а также вариантом биопсии, при которой, как прави-

Классификации

Рекомендуется описывать тип роста эпителиальных новообразований толстой кишки по Парижской эндоскопической классификации поверхностных неопластических поражений. Для описания формы новообразования необходимо использовать Парижскую эндоскопическую классификацию поверхностных неопластических поражений (рис. 1) [1]. Согласно оригинальной версии Парижской классификации, опубликованной в 2002 г., выделяют основные типы новообразований:

- полиповидный 0-I, в свою очередь имеет подтип 0-Ip (на ножке) и 0-Is (сидячий);
- неполиповидный, разделенный на подтип 0-IIa (слегка приподнятый), 0-IIb (плоский), 0-IIc (слегка углубленный) и 0-III (подрытый, язва).

Дополнительно выделяют смешанные подтипы: 0-IIc+IIa, 0-IIa+IIc, 0-III+III и 0-III+IIc.

Для описания плоских поверхностных новообразований, которые распространяются латерально вдоль стенки кишки и имеют диаметр 10 мм и больше, необходимо применять термин «латерально-распространяющееся образование» (LST), а структуру ее поверхности необходимо описывать как гранулярную или негранулярную.

LST следует разделять на гранулярные (гомогенные или нодулярные смешанные) и негранулярные (приподнятые или углубленные) типы из-за существенных различий в риске инвазивного рака [2, 3]. Размер как полиповидных, так и неполиповидных новообразований является дополнительным прогностическим фактором риска инвазивного рака, позволяя более точно стратифицировать риск в соответствии с морфологией и размером [4].

Для прогнозирования морфологической структуры и риска инвазии эпителиальных новообразований толстой кишки рекомендуется использовать методики цифрового контрастирования в зависимости от наличия технической возможности: NBI, FICE, BLI, LCI, i-Scan-OE, VIST.

Цифровые и оптические технологии, включая NBI, i-Scan, FICE, BLI, LCI, VIST и другие, доступны для помощи в оценке структуры поверхности и микрососудистой архитектуры колоректальных новообразований. Авторы систематического обзора, сравнивающего стандартную эндоскопию в белом свете, хромоэндоскопию и NBI с увеличением или без увеличения, пришли к выводу, что хромоэндоскопия с увеличением и NBI были двумя наиболее точными методами прогнозирования гистологии полипов [5, 6].

Крупный метаанализ, включающий 28 исследований, сообщил о высокой точности NBI в дифференцировке неопластических и не-неопластических колоректальных поражений: площадь под кривой равна 0,92, чувствительность и отрицательная прогностическая ценность превышали 90% [7]. В отечественных исследованиях продемонстрирована эффективность NBI при дифференциальной диагностике эпителиальных неоплазий и для определения границ новообразования и проведения прицельной биопсии [8].

FICE, BLI и LCI продемонстрировали эффективность FICE для оценки микроструктуры и ямочного рисунка поверхности эпителиальных неоплазий [9]. В крупном когортном исследовании, включавшем 1936 пациентов, установлено, что i-Scan играл роль в прогнозировании гистологического строения полипов в реальном времени [10].

VIST сочетает преимущества оптической и цифровой фильтрации получаемых изображений при помощи интеллектуальной электронной технологии, без потери яркости изображения, при этом подчеркивается контрастность кровеносных сосудов слизистой оболочки. Пока существуют единичные отечественные работы, посвященные технологии VIST, однако первичная оценка методики положительна [11, 12].

ло, небольшие образования удаляются полностью. Если новообразование небольших размеров в процессе петлевой биопсии полностью удалено, то возможно использовать термин «тотальная» или «эксцизионная» биопсия.

Для прогнозирования морфологии и/или глубины инвазии новообразований толстой кишки рекомендуется использовать валидированные международные классификации – NICE и/или JNET.

Разработан ряд классификаций, на основании которых по характеристикам эндоскопического изображения возможно прогнозировать морфологическую структуру и глубину инвазии новообразований толстой кишки. Однако NICE и JNET в настоящее время являются наиболее распространенными и применимыми в клинической практике [13, 14].

Мы считаем, что возможно не выполнять щипцовую биопсию новообразования толстой кишки размерами менее 20 мм, если выявлены признаки его доброкачественности и на следующем этапе планируется его эндоскопическое удаление, при соблюдении следующих условий:

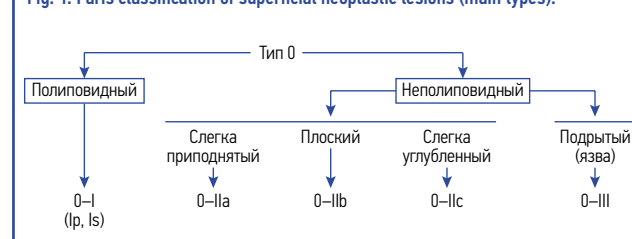
- исследование выполнено на эндоскопической системе, оснащенной функцией HD цифрового/оптического контрастирования (NBI, BLI, LCI, i-Scan OE, VIST);
- врач-эндоскопист имеет опыт применения методик контрастирования;
- при выполнении исследования проведена фото-/видеофиксация эндоскопического изображения, в том числе в режиме цифрового контрастирования.

Морфологическая оценка материала, полученного при выполнении щипцовой биопсии, зачастую не отражает истинной ситуации [15]. Расхождение между морфологической оценкой при щипцовой биопсии и при тотальном удалении новообразований толстой кишки достигает 19% [16]. Интерпретируемая при колоноскопии совокупность визуальных признаков, свидетельствующая о доброкачественном строении новообразований, позволяет рекомендовать их удаление одним из эндоскопических способов, без щипцовой биопсии [17]. Поэтому рекомендуется полное удаление новообразования для морфологического подтверждения диагноза [18]. Прогнозирование морфологической структуры новообразования при использовании методик цифрового контрастирования в настоящее время является достаточно точным. Так, при использовании режима NBI и классификации NICE специфичность колебалась от 94,9 до 100% [13]. Для дифференцировки гиперпластических и аденоматозных полипов менее 10 мм точность прогноза повышается, специфичность – 99,2%, положительное прогностическое значение – 99,3% [6, 19].

Эндоскопическое удаление новообразования толстой кишки рекомендуется проводить в рамках одного вмешательства. В случае отсутствия возможности одноступенчатого удаления новообразования необходимо направить пациента в региональный или профильный федеральный центр.

Удаление новообразований толстой кишки за одно вмешательство соответствует основным современным принципам лечения опухолевой патологии [20]. Согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов и Ассоциации колопроктологов рекомендуем избегать частичной резекции, как эндоскопической, так и хирургиче-

Рис. 1. Парижская классификация поверхностных неопластических поражений (основные типы).
Fig. 1. Paris classification of superficial neoplastic lesions (main types).



ской [21]. Частичное удаление новообразования не только не способствует излечению пациента, но и приводит к фиброзу в зоне вмешательства и является неблагоприятным фактором для дальнейшего радикального удаления [22, 23].

Удаление эпителиального новообразования толстой кишки возможно в амбулаторных условиях в качестве метода тотальной биопсии. Необходимо соблюдение следующих условий:

- размеры удаляемого образования не более 10 мм. Алгоритмы действий в зависимости от размера новообразования могут быть изменены локальными регламентирующими документами/СОП отдельного лечебного учреждения;
- отделение/кабинет эндоскопии должны быть оснащены средствами для остановки кровотечения (электрохирургический высокочастотный аппарат, клипатор, инъектор);
- у пациента нет противопоказаний для планового вмешательства (выраженная сопутствующая патология, прием антикоагулянтной терапии и т.д.);
- пациент имеет результаты клинического обследования. Рекомендованный минимум обследования: электрокардиография, общий анализ крови, коагулограмма. Перечень обследования и сроки давности проведения исследований должны соответствовать требованиям существующего законодательства;
- в лечебном учреждении, в котором выполняется вмешательство, есть возможность экстренной госпитализации в случае возникновения осложнений.

Совершенствование оборудования, расширение возможностей эндоскопических хирургических вмешательств по-

зволило в последние годы выполнять ряд лечебных манипуляций в амбулаторных условиях. Несмотря на наличие ряда работ, посвященных медицинской и экономической эффективности полипэктомии в условиях поликлинического звена, вопросы организации, отбора пациентов, показаний и противопоказаний к выполнению полипэктомии в амбулаторных условиях остаются открытыми. Амбулаторная эндоскопическая полипэктомия – безопасная и эффективная альтернатива удаления колоректальных образований в стационарных условиях. Частота осложнений: 0,07% – перфорация, 0,14% – кровотечение, 0,07% – подслизистая гематома [24].

Большинство авторов сходятся во мнении, что большая часть новообразований, обнаруженных при скрининговой колоноскопии, должна быть удалена во время той же процедуры [25]. В рамках специальной стационарной процедуры необходимо лечить сложные новообразования, требующие достаточного количества времени, необходимого оборудования и присутствия специалистов с опытом выполнения сложных вмешательств.

Обязательный минимум клинического обследования при тотальной биопсии новообразования в толстой кишке в настоящее время не регламентируется. Однако целесообразно иметь результаты клинического обследования, характеризующие состояние сердечной деятельности и свертывающей системы крови, – электрокардиографию, общий анализ крови, коагулограмму. Перечень обследования и сроки давности проведения исследований должны соответствовать требованиям существующего законодательства.

II. Методики эндоскопического удаления и условия их применения

1. Холодная петлевая резекция

Мы рекомендуем ХПР как предпочтительный метод удаления миниатюрных (5 мм и меньше) и средних (6–9 мм) новообразований.

ХПР превосходит холодную щипцовую полипэктомию (ХЩП) в отношении полноты резекции миниатюрных полипов. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), в котором выполнялось удаление 117 миниатюрных полипов меньше 5 мм у 52 пациентов, частота гистологически подтвержденной полной резекции была значительно выше в группе ХПР, чем в группе ХЩП (93 и 76% соответственно; $p=0,009$). Кроме того, время, необходимое для удаления эпителиального образования, было значительно короче в группе ХПР (14 и 22 с соответственно; $p<0,001$) [26]. В другом РКИ, включавшем суммарно 145 полипов меньше 7 мм, частота полной резекции аденоматозных полипов была также значительно выше в группе ХПР по сравнению с группой ХЩП (96,6% против 82,6%; $p=0,01$) [27]. ХПР позволяет избежать нежелательных явлений, связанных с термическим повреждением электрокоагулирующей при использовании щипцов для горячей биопсии и ГПП. Применение щипцов для холодной биопсии может быть оправданно только в случае удаления полипов размером 1–3 мм, когда ХПР технически затруднена или невозможна [28].

В проспективном исследовании, включавшем 52 пациента с миниатюрными полипами, которые были удалены с помощью ХЩП, участки стенки кишки после полипэктомии иссекали с помощью EMR. Гистологическое исследование показало, что только 39% полипов полностью резецированы [29]. Более высокие показатели полной резекции продемонстрированы в другом исследовании, где удаление путем ХЩП 86 миниатюрных полипов выполняли с помощью хромоэндоскопии до тех пор, пока видимый полип не переставал наблюдаться. Затем каждое основание полипа резецировали с помощью EMR. Частота полной резекции составила 92% для всех миниатюрных аденом и 100% – для аденом размером 1–3 мм [30]. Кроме того, в ретроспективном исследовании, в котором проанализированы результаты 102 полипэктомий большими щипцами для биопсии Jumbo и 161 полипэктомия стандартными щипцами, определено, что удаление одним фрагментом стандартными или большими

щипцами позволило выполнить полную резекцию для миниатюрных полипов до 3 мм, при этом для удаления полипов размером 4–5 мм стандартными щипцами требовалось несколько фрагментов [31].

2. Горячая петлевая полипэктомия и эндоскопическая резекция слизистой

ГПП рекомендуется как предпочтительный метод удаления новообразований на ножке.

ГПП является основным методом удаления новообразований размером 10–19 мм, хотя данные, сравнивающие ГПП с другими методами, ограничены. Для полипов размером 10–19 мм ХЩБ и ХПР, как правило, не позволяют произвести удаление en-bloc, а также занимают много времени. Напротив, удаление путем ГПП обеспечивает резекцию en-bloc, особенно если выполняется подслизистая инъекция. Подслизистая инъекция повышает безопасность ГПП при удалении полипов такого размера за счет снижения риска глубокого термического повреждения. Выбор раствора для подслизистой инъекции может повлиять на результаты ГПП. Например, в исследовании 196 пациентов с полипами меньше 20 мм были рандомизированы для проведения ЭРС после подслизистой инъекции либо 0,13% гиалуроновой кислоты, либо обычного физиологического раствора. Полная резекция достигнута в 79,5% случаев в группе с 0,13% гиалуроновой кислоты и в 65,6% случаев – в группе с нормальным физиологическим раствором ($p<0,05$), при этом частота неполной резекции значительно выше для полипов размером 10–20 мм по сравнению с полипами меньшего размера (17,3% против 6,8%; $p=0,003$) [32].

При удалении новообразования толстой кишки размером 20 мм и больше на ножке любого размера методикой ГПП рекомендуется проводить профилактику кровотечений при помощи предварительного наложения гемостатической петли или клипс).

Крупные новообразования на ножках имеют повышенный риск отсроченного кровотечения из-за наличия кровеносного сосуда большого диаметра внутри ножки [33]. Исследования показали, что факторы риска отсроченного кровотечения после полипэктомии включают размер новообразований больше 10 мм, диаметр ножки больше 5 мм,

расположение в правой половине толстой кишки и признаками малигнизации [33–35].

Механический гемостаз с помощью лигатурной петли (EndoLoop) или инъекция разбавленного адреналина эффективны в снижении отсроченного кровотечения при полипах на ножках больше 10 мм, при этом наибольший эффект наблюдается при новообразованиях больше 20 мм [36, 37]. Механический профилактический гемостаз с помощью лигатурной петли может быть лучше инъекции адреналина в достижении гемостаза. Два РКИ, в которых оценены результаты удаления новообразований размером больше 20 мм, показали, что использование механических устройств для предварительного гемостаза ножки новообразования, отдельно или в сочетании с инъекцией адреналина, значительно снижало частоту отсроченного кровотечения по сравнению только с инъекцией адреналина [38, 39].

3. Удаление новообразований размерами 10–19 мм с непוליповидным типом роста

Для удаления новообразований размерами 10–19 мм с непוליповидным типом роста рекомендуется выполнение ЭРС.

ЭРС является основным методом удаления новообразований размером 10–19 мм. Удаление путем ЭРС обеспечивает резекцию en-bloc, а подслизистая инъекция повышает безопасность за счет снижения риска глубокой термической травмы [20, 40].

Мы рекомендуем использовать методику пофрагментарной эндоскопической резекции доброкачественных новообразований более 20 мм, если удаление en-bloc невозможно или небезопасно.

Эпителиальные колоректальные новообразования с латерально распространяющимся типом роста (LST) более 20 мм имеют более высокий потенциал злокачественной трансформации и требуют иных подходов к их удалению, обеспечивающих большую полноту и достаточную глубину иссечения в пределах здоровых тканей и поэтому являющихся более эффективными [3, 41]. При этом риски злокачественной трансформации зависят от типа роста опухоли и ее размера [42]. Вариантом решения этой проблемы является использование методики пофрагментарной резекции.

III. Эндоскопическая резекция слизистой методом диссекции в подслизистом слое

1. Оснащение

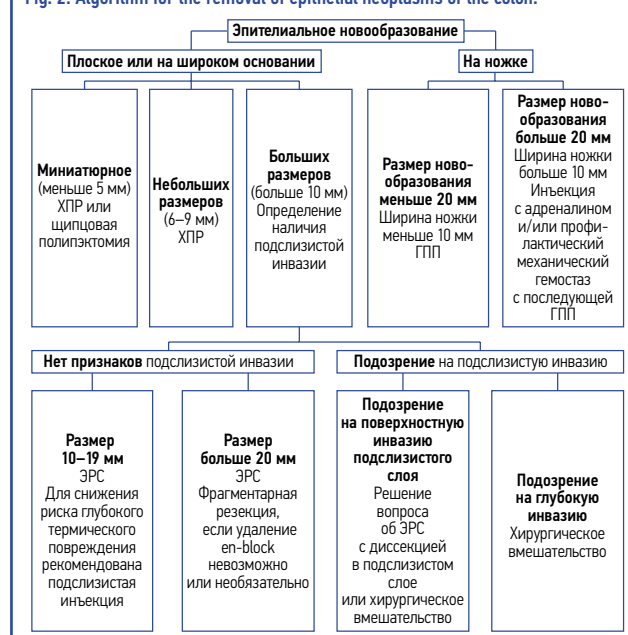
Для выполнения ESD рекомендуется использовать растворы с большей вязкостью, чем физиологический раствор, зарегистрированные для этого вида вмешательств.

Раствор, используемый для подслизистой инъекции во время эндоскопической диссекции должен быть безопасным для человека, долго держаться в подслизистом слое и не иметь токсического действия на ткани удаляемой опухоли. Для ESD время удержания подушки раствора особенно важно, так как операция продолжительная. Постоянное добавление раствора во время манипуляции для насыщения подслизистого слоя приводит к удлинению времени операции. Для выполнения ESD рекомендуется использовать растворы с большей вязкостью, чем физиологический раствор, так как это облегчает проведение манипуляции и ведет к уменьшению ее продолжительности.

Раствор декстрозы дольше удерживается в подслизистом слое по сравнению с физиологическим раствором, однако он показал негативные свойства в отношении повреждения патогистологического образца, что делает его нежелательным для использования при проведении ESD [45].

Фибриногеновая смесь достаточно вязкая для длительного удержания подушки в подслизистом слое, является доступным и недорогим раствором, а также улучшает визуализацию операционного поля в процессе ESD, так как обладает гемостатическим эффектом. Однако ввиду того что фибриноген получают из сыворотки крови человека, раствор может быть загрязнен некоторыми вирусами и нести опасность их трансмиссии [46].

Рис. 2. Алгоритм применения методик удаления эпителиальных новообразований толстой кишки.
Fig. 2. Algorithm for the removal of epithelial neoplasms of the colon.



По данным исследований, пофрагментарная резекция является достаточно безопасной методикой удаления доброкачественных эпителиальных колоректальных новообразований. Подавляющее большинство возможных осложнений может быть купировано малоинвазивными эндоскопическими методами. Значимыми факторами риска рецидива являются размер опухоли, полнота лифтинга и наличие интраоперационного кровотечения [43, 44].

Рекомендуется извлекать все удаленные эпителиальные новообразования для гистологической оценки.

Алгоритм применения методик удаления эпителиальных новообразований толстой кишки приведен на рис. 2.

Глицерол – это гипертонический раствор, содержащий 10% глицерин и 5% фруктозу в физиологическом растворе. Благодаря гипертоническим свойствам глицерол способствует длительному сохранению подслизистой подушки в сравнении с физиологическим раствором. Он не повреждает удаляемый препарат, позволяя проводить достоверный патогистологический анализ [47]. Однако на территории Российской Федерации не зарегистрирован официальный раствор глицерола и требуется его изготовление в условиях аптеки, что приводит к труднодоступности этого раствора.

Клинические свойства препаратов желатина (таких как Гелофузин, Желатиноль) оценены в двойном слепом рандомизированном исследовании А. Moss и соавт. [48]. В рамках сравнения с физиологическим раствором препараты желатина дольше удерживались в подслизистом слое, требовали меньшего количества введений и уменьшали время проведения манипуляции.

Препараты гидроксиэтилированного крахмала (такие как Волювен, Рефортан, Венофундин и другие) в рамках исследований на животных моделях и человеке показали безопасность и достаточную вязкость для длительного удержания инфузионной подушки, что вело к меньшему количеству вводимого препарата и укорочению времени операции по сравнению с использованием физиологического раствора [49].

Раствор 0,4% гиалуроновой кислоты обладает высокой вязкостью и способностью удерживать воду, не обладает токсичностью по отношению к удаляемому образцу и окружающим тканям. Исследования показали высокую эффективность раствора гиалуроновой кислоты для инъекции в подслизистый слой: длительное сохранение подушки раствора, уменьшение времени выполнения манипуляции [50, 51].

2. Показания к эндоскопической диссекции в подслизистом слое

Удаление злокачественного новообразования методом ESD рекомендовано в тех ситуациях, когда петлевая резекция en-bloc, вероятно, не будет иметь технического успеха.

Удаление en-bloc необходимо для следующих злокачественных образований толстой кишки:

- ранний рак, подтвержденный гистологически;
- эпителиальные новообразования, по эндоскопическим характеристикам подозрительные в отношении карциномы;
- LST-NG, особенно LST-NG-PD;
- нодулярно-смешанные LST;
- эпителиальные новообразования с фиброзом подслизистого слоя;
- местная резидуальная или рецидивная опухоль после предшествующей эндоскопической резекции.

Когда злокачественность новообразования подтверждена или высоковероятна, что определяется макроскопическими факторами, такими как тип 0-IIa+c или 0-III (по Парижской классификации), нарушение структуры рельефа и микрососудистого рисунка (NICE3, JNET2b, V тип по Kudo), особенно при поражении больше 20 мм, резекция должна выполняться en-bloc, с использованием ESD для точного определения стадии (по морфологии) и в связи с высокими шансами на радикальное удаление. В прямой кишке показания к ESD могут быть расширены для всех крупных (больше 20 мм) образований в связи со значительным риском малигнизации, а также сложности альтернативной хирургии данной локализации [52]. ESD также может рассматриваться для рецидивных или резидуальных опухолей со значительным фиброзом в основании, которые ранее подвергались попыткам эндоскопической резекции, даже несмотря на то что фиброз может значительно увеличить риск перфорации [53, 54].

Риск подслизистой инвазии зависит от макроскопического типа: так, для LST-G-H подслизистая инвазия встречается редко, и поэтому эти опухоли могут рассматриваться как кандидаты для пофрагментарной резекции. Однако, по данным разных источников, этот риск разнится от 0,5 до 5%, что, вероятно, связано с различиями в интерпретации Парижской классификации разными эндоскопистами [42, 55]. Учитывая эти данные, риск нерадикальной резекции при фрагментации достигает 5%, и ввиду этого выбор методики эндоскопического удаления должен обсуждаться с пациентом.

LST-G-NM и негранулярные LST псевдоуглубленного типа имеют значительный риск подслизистой инвазии (10–36%), в связи с чем не должны рассматриваться для пофрагментарного удаления [56, 57]. LST-NG-FE имеют риск подслизистой инвазии, описываемый в диапазоне от 3 до 14%, помимо этого данные образования имеют значительный риск фиброза в подслизистом слое, что затрудняет петлевую резекцию и делает ESD предпочтительным методом их радикального удаления [58].

3. Критерии радикальности эндоскопической диссекции в подслизистом слое

Радикально удаленными следует считать эпителиальные новообразования толстой кишки любого размера, удаленные en-bloc, без наличия опухолевых клеток в краях резекции, которые гистологически не превышают следующие критерии: аденокарциномы дифференцированного типа, глубина инвазии не более sm1 (менее 1 мм в подслизистый слой), отсутствие лимфоваскулярной инвазии, инвазивного фронта (tumor budding 1).

Техническим успехом считается удаление целевого образования en-bloc с макроскопическими признаками полного удаления поражения. Удаление R0 – это удаление опухоли en-bloc при отсутствии опухолевых клеток в латеральных и вертикальном краях удаленного препарата. Удаление R1 (микроскопические признаки опухоли в краях резекции) и Rx (границы не поддаются оценке из-за коагуляционного повреждения или из-за невозможности реконструкции фрагментов при фрагментации препарата) считается неполным, так как велик риск резидуальной опухоли в зоне операции.

Тубулярные, villous, тубуло-виллезные и зубчатые аденомы классифицируются как доброкачественные образования, и, исходя из этого, лечение этих образований будет считаться радикальным, если в краях удаленного препарата не обнаружено опухолевых клеток [59, 60].

Внутрислизистые карциномы толстой кишки (Tis/m) не имеют потенциала метастазирования в лимфатические узлы, поэтому R0-удаление en-bloc внутрислизистой карциномы любого размера следует рассматривать как радикальное. Однако даже при удалении методом ESD en-bloc в ряде случаев гистологическая оценка краев может выявить удаление R1, что связано с техническими погрешностями во время проведения операции или при извлечении удаленного препарата. Эти случаи не являются показанием к хирургическому вмешательству и требуют наблюдения или дополнительного эндоскопического лечения [61, 62].

Для карцином, прорастающих в подслизистый слой, кроме оценки краев удаленного препарата следующие критерии также должны быть оценены в патогистологическом ответе, так как они имеют важное прогностическое значение: гистологический тип опухоли, глубина инвазии в подслизистый слой, лимфоваскулярная инвазия, tumor budding [63, 64].

Удаление R1 карциномы с инвазией подслизистого слоя не является радикальным. Такой пациент должен быть рассмотрен для проведения дополнительного хирургического лечения [65]. Однако стоит отметить, что, если инвазивный компонент не располагается в зоне положительного горизонтального края резекции, а вертикальный край чистый, эндоскопическое наблюдение или дополнительное эндоскопическое иссечение также может рассматриваться как вариант выбора.

Оценка глубины поражения подслизистого слоя зависит от морфологического типа опухоли. Новообразования на узком основании должны быть оценены по классификации Haggitt. Измерение глубины инвазии в миллиметрах или микрометрах в этих случаях не имеет значения. Уровень инвазии Haggitt 4 или положительный вертикальный край для этой группы карцином является показанием для дополнительного хирургического лечения ввиду повышенного риска лимфогенного метастазирования [66].

Однако требуются дополнительные исследования в отношении прогноза лимфогенного метастазирования для образований на узком основании, у которых глубокая инвазия подслизистого слоя является единственным неблагоприятным признаком [67].

Глубина инвазии подслизистого слоя в плоских и полиповидных типах карцином должна быть оценена в миллиметрах или микрометрах. По данным ряда метаанализов, поражение подслизистого слоя на глубину более 1 мм (1 тыс. мкм) повышает риск лимфогенного метастазирования опухоли и, как следствие, требует дополнительного хирургического лечения с лимфодиссекцией [68, 69].

По данным ретроспективного исследования, частота лимфогенного метастазирования при карциномах с глубоким поражением подслизистого слоя при отсутствии других факторов неблагоприятного прогноза достигала 3,1% и была на уровне группы без факторов риска прогрессии [70]. Таким образом, у коморбидных пациентов с глубокой инвазией подслизистого слоя необходимость дополнительного хирургического лечения должна обсуждаться индивидуально.

Низкодифференцированные типы и муцинозная аденокарцинома являются фактором риска развития лимфогенного метастазирования [68, 69]. Однако его значимость как единственного неблагоприятного фактора риска в поражении лимфатических узлов требует дальнейшего изучения [71].

Наличие лимфоваскулярной инвазии является важным неблагоприятным прогностическим фактором как изолированно, так и в сочетании с другими критериями для опухолей любого макроскопического типа. При обнаружении лимфоваскулярной инвазии в удаленном образце пациенту должно быть рекомендовано дополнительное хирургическое лечение [68, 69].

Tumor budding – это наличие кластеров опухолевых клеток, расположенных изолированно от инвазивного фронта. При наличии этого критерия края удаленного препарата не должны иметь роста карциномы, а группы опухолевых клеток остаются в стенке кишки. Tumor budding является

фактором риска поражения лимфатических узлов и требует дополнительного хирургического лечения [68, 69, 72, 73]. Кроме того, при наличии tumor budding расстояние от края опухоли до края резекции должно составлять не менее 1 мм для достоверной оценки R-критерия [74].

IV. Профилактика осложнений

Мы рекомендуем использовать медицинский CO₂ вместо воздуха при выполнении эндоскопической резекции и эндоскопической резекции с ESD.

CO₂, используемый для инсуффляции в просвет кишки, абсорбируется и выводится из организма человека намного быстрее, чем воздух, что позволяет снизить дискомфорт пациента после проведенной манипуляции [75].

Согласно данным проспективного исследования M. Bassan и соавт. (2013 г.) [56] при использовании стерильного CO₂ для инсуффляции во время полипэктомии в толстой кишке в послеоперационном периоде пациенты значительно реже обращались с жалобами на боль в животе, не связанную с перфорацией.

ESD ассоциирована с повышенным риском перфорации стенки кишки и с более длительным временем проведения процедуры, чем стандартная диагностическая колоноскопия. Использование инсуффляции CO₂ в ситуации с повышенным риском перфорации стенки имеет преимущества, так как инсуффляция воздуха может привести к быстрому росту внутрибрюшного давления, напряженному пневмоперитонеуму, болевому синдрому и гемодинамическим нарушениям [56, 57, 76].

Мы рекомендуем проводить оценку дефекта слизистой после выполнения эндоскопического удаления новообразования для выявления признаков и факторов риска перфорации стенки кишки. При обнаружении последних должно выполняться клипирование дефекта слизистой.

Осмотр дефекта слизистой после удаления новообразования – важнейший этап полипэктомии, особенно при удалении крупных полипов. При выявлении полностенной перфорации необходимо срочно выполнять эндоскопическое ушивание дефекта методом клипирования. Даже частичное повреждение собственной мышечной оболочки без полностенного дефекта ассоциировано с более высоким риском отложенной перфорации. Выявление таких признаков повреждения мышечной оболочки, как симптом «мишени» со стороны подслизистого слоя удаленного полипа и зеркального симптома «мишени» в зоне дефекта слизистой, является показанием к обязательному профилактическому клипированию.

При использовании красителя для подслизистой инъекции важно обращать внимание на непрокрашенные участки дефекта: на фоне равномерного голубого подслизистого слоя с типичными коллагеновыми волокнами непрокрашенные зоны являются потенциальными участками частичной или полной резекции собственной мышечной оболочки либо участками фиброза подслизистого слоя, которые также рекомендуется клипировать [77, 78].

Профилактика кровотечения

При удалении новообразования толстой кишки на широком основании вопрос профилактического клипирования дефекта слизистой должен решаться индивидуально, с учетом его локализации и размера.

V. Принципы наблюдения

Данные рекомендации по наблюдению касаются всех пациентов, которым выполнено полное удаление одного или нескольких новообразований толстой кишки во время исходной качественной колоноскопии.

Мы рекомендуем пациентам, которым выполнено радикальное удаление доброкачественного новообразования толстой кишки en-bloc, провести повторную колоноскопию через 3 года.

Исследования подтвердили, что у пациентов после удаления аденом без признаков дисплазии высокой степе-

Удаление небольших новообразований на широком основании не требует обязательного клипирования дефекта слизистой, однако в последние годы появилось много новых данных о целесообразности профилактики отсроченных кровотечений в различных клинических ситуациях. Так, недавний анализ M. Spadaccini и соавт. показал значительную корреляцию между клипированием LP (20 мм и больше) и снижением риска отсроченного кровотечения после полипэктомии [78].

В метаанализе M. Gangwani и соавт. (2021 г.) [79] на основе 6 РКИ, куда были включены только полипы более 10 мм, подтверждается целесообразность профилактического клипирования дефектов слизистой после удаления полипов крупнее 10 мм.

Локализация новообразования является хорошо известным фактором риска развития отсроченного кровотечения [35, 80, 81]. В исследованиях, которые установили значительную корреляционную зависимость, обнаружено, что проксимальные или правосторонние полипы имеют более высокую тенденцию к кровотечению по сравнению с аналогичными полипами в левой половине ободочной кишки.

Мы не рекомендуем удалять новообразования на ножке (0-1p тип по Парижской классификации), используя режим CUT без коагуляции из-за высокого риска интраоперационного кровотечения.

Использование исключительно режима CUT не рекомендуется для полипэктомии из-за повышенного риска интраоперационного кровотечения. В крупном многоцентровом корейском исследовании, в котором проведено 9336 полипэктомий, показано, что при удалении полипов в режиме резания и непреднамеренной холодной петлевой полипэктомии были самые высокие риски для интраоперационных кровотечений [34]. В ретроспективном обзоре, охватывающем 4735 полипэктомий, выполненных с использованием режима резания, кровотечение произошло у 3,1% пациентов [74].

При резекции полипа на ножке риск развития перфорации ниже, поскольку ножка находится далеко от стенки толстой кишки. При этом она может содержать толстый сосуд. Неадекватная коагуляция этого сосуда может привести к серьезным кровотечениям. Поэтому для резекции полипов на ножке логично использовать режим коагуляции. Однако нет качественных данных для полипов на ножке, сравнивающих удаление в режиме коагуляции с током, управляемым микропроцессором.

Мы не рекомендуем пользоваться исключительно режимом коагуляции при выполнении ЭРС в связи с более высоким риском отсроченной послеоперационной перфорации.

В то время как использование режима коагуляции позволяет снижать количество интраоперационных кровотечений, активное его использование связано с более высоким риском как отсроченных кровотечений, так и перфораций из-за более глубокого повреждения стенки кишки, особенно в правых отделах [82].

ни отсутствует необходимость более частого наблюдения. Риск заболеваемости и смертности от колоректального рака в долгосрочной перспективе у этой группы пациентов ниже или аналогичен такому риску у пациентов без аденомы или у населения в целом. Исследование, включившее 64 422 пациента со средним сроком наблюдения 14 лет, показало, что у пациентов с аденомами без признаков дисплазии в исходном состоянии риск развития колоректального рака и смерти в течение 10 лет составили 0,44% (95% доверительный интервал – ДИ 0,31–0,62%) и 0,03%

(95% ДИ 0,01–0,11%) соответственно, что аналогично показателям у пациентов без аденомы [68, 69, 83, 84].

Мы рекомендуем провести вторую контрольную колоноскопию через 5 лет, если при первой не обнаружено эпителиальных новообразований.

В двух исследованиях изучался интервал между первым и вторым наблюдением. Первое исследование показало увеличение риска прогрессирования неоплазии в течение 1 года (относительный риск – ОР 1,11; 95% ДИ 1–1,24). В многовариантных моделях для прогрессирующей неоплазии при использовании интервала менее 18 мес в качестве референтного стандарта интервал в 2 года не был статистически значимым, но интервалы в 3 года (ОР 2,02, 95% ДИ 1,19–3,42), 4 года (ОР 2,45; 95% ДИ 1,20–5,00) и больше 6,5 года (ОР 5,95; 95% ДИ 2,15–16,46) были значимыми (интервал в 5 или 6 лет не был значимым). Во второй когорте не выявлено связи между риском развития аденомы и интервалом между первым и вторым наблюдением, когда интервал составлял 3 года и больше по сравнению с 3 годами. На сегодняшний день нет убедительных данных в отношении наиболее подходящего интервала между первым и вторым наблюдением в вопросе долгосрочной заболеваемости или смертности от колоректального рака [75, 85].

Мы рекомендуем проводить контрольную колоноскопию через 3–6 мес после пофрагментарной эндоскопической резекции эпителиальных новообразований. Следующую колоноскопию мы рекомендуем через 12 мес.

Несмотря на отсутствие рецидива во время ранней повторной колоноскопии, поздний рецидив в месте резекции возникает в 5–9% случаев. В метаанализе 15 исследований проводилась дифференцировка между ранними и поздними

ми рецидивами. В 75% случаев рецидивы эпителиальных новообразований обнаружены через 3 мес, более чем в 90% случаев – через 6 мес, и 12% неопластических рецидивов возникли в отсроченном периоде [31, 73].

Мы не рекомендуем выполнять биопсию рубца после эндоскопического удаления эпителиального новообразования при отсутствии визуальных признаков рецидива.

Последние исследования показали, что оценка рубца для обнаружения остаточных фрагментов неоплазии с помощью дополнительных методик эндоскопической визуализации (виртуальная или витальная хромокопия в дополнение к белому свету) при первом контрольном исследовании является высокоточной. В этом случае можно отказаться от рутинной биопсии рубца при условии, что соблюден стандартизированный протокол визуализации [86].

Мы рекомендуем врачам-эндоскопистам предоставлять пациентам письменную рекомендацию о сроках контрольной колоноскопии после удаления эпителиальных новообразований с учетом всех эндоскопических, гистологических результатов и пациент-зависимых факторов.

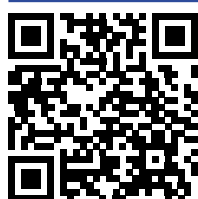
Интервал наблюдения зависит от сочетания характеристик новообразования (гистология, количество и размер), качества выполненной колоноскопии и ряда клинических факторов (возраст пациента, сопутствующие заболевания). Именно эндоскописты должны рекомендовать правильные сроки наблюдения по сравнению с врачами других специальностей [87].

В случае радикального эндоскопического удаления ранней формы рака толстой кишки дальнейшее диспансерное наблюдение необходимо осуществлять в соответствии с Клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России [88].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Inoue H, Kashida H, Kudo S, et al. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(Suppl. 6):S3-43. DOI:10.1016/S0016-5107(03)02159-X
- Lambert R, Kudo SE, Vieth M, et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(6):1182-99. DOI:10.1016/j.gie.2009.09.015
- Saito T, Kobayashi K, Sada M, et al. Comparison of the histopathological characteristics of large colorectal laterally spreading tumors according to growth pattern. *J Anus Rectum Colon*. 2019;3(4):152-9.
- Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut*. 2006;55(11):1592-7. DOI:10.1136/gut.2005.087452
- Subramanian V, Mannath J, Hawkey CJ, Ragunath K. Utility of Kudo Pit Pattern for Distinguishing Adenomatous from Non Adenomatous Colonic Lesions In Vivo: Meta-Analysis of Different Endoscopic Techniques. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(5):PAB277. DOI:10.1016/j.gie.2009.03.742
- Веселов В.В., Иванова Е.В., Завьялов Д.В., и др. Условия применения узкоспектральной эндоскопии для дифференциальной диагностики колоректальных неоплазий. *Доказательная гастроэнтерология*. 2016;5(2):30-4 [Veselov VV, Ivanova EV, Zav'yalov DV, et al. Conditions of the application of narrow-band imaging endoscopy for differential diagnostics of colorectal neoplasia. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2016;5(2):30-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20165230-34
- McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JP, et al. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut*. 2013;62(12):1704-13. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303965
- Дуванский В.А., Князев М.В., Краев Г.П. Узкоспектральная эндоскопия в визуализации колоректальных неоплазий. *Лазерная медицина*. 2014;18(4):73 [Duvanskiy VA, Kniazev MV, Krajev GP. The narrow-spectral endoscopy in visualizing colorectal neoplasms. *Lazernaya medicina*. 2014;18(4):73 (in Russian)].
- Дуванский В.А., Белков А.В. Технология спектрального цветового выделения в диагностике эпителиальных образований толстой кишки. *Колпроктология*. 2019;18(S3, 69):62 [Duvanskiy VA, Belkov AV. Fujinon intelligent color enhancement in diagnosis of colon lesions. *Koloproktologiya*. 2019;18(S3, 69):62 (in Russian)].
- Hong SN, Choe WH, Lee JH, et al. Prospective, randomized, back-to-back trial evaluating the usefulness of i-SCAN in screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(5):1011-21.e2.
- Завьялов Д.В., Кашинов С.В., Сорогин С.А., Чаморовская А.Б. Пути реализации системы контроля качества эндоскопических исследований. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(4):81-6 [Zav'yalov DV, Kashin SV, Sorogin SA, Chamorovskaya AB. Implementation of a quality control system for endoscopic examination. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(4):81-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro201870481
- Черных Д.А., Пиханов Р.В., Филин А.А., и др. Опыт использования видеоэндоскопической системы SonoScape HD-330 для диагностики заболеваний толстой кишки. *Доктор.Ру*. 2019;3(158):60-3 [Chernykh DA, Pikhonov RV, Filin AA, et al. Experience of the Using SonoScape HD-330 System for Videomage Endoscopy to Diagnose Colon Pathologies. *Doktor.Ru*. 2019;3(158):60-3 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-158-3-60-63
- Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology*. 2012;143(3):599-607.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2012.05.006
- Iwatate M, Sano Y, Tanaka S, et al. Japan NBI Expert Team (JNET). Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. *Dig Endosc*. 2018;30(5):642-51. DOI:10.1111/den.13065
- Colucci PM, Yale SH, Rall CJ. Colorectal polyps. *Clin Med Res*. 2003;1(3):261-2. DOI:10.3121/cmr.1.3.261
- Mönkemüller KE, Fry LC, Jones BH, et al. Histological quality of polyps resected using the cold versus hot biopsy technique. *Endoscopy*. 2004;36(5):432-6. DOI:10.1055/s-2004-814321
- Веселов В.В. Эндоскопическая диагностика плоских эпителиальных новообразований толстой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018 [Veselov VV. Endoskopicheskaya diagnostika ploskih epiteliial'nykh novoobrazovaniy tolstoj kishki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2018 (in Russian)].
- Sung HY, Cheung DY, Cho SH, et al. Polyps in the gastrointestinal tract: discrepancy between endoscopic forceps biopsies and resected specimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(2):190-5.
- Завьялов Д.В., Кашин С.В., Видяева Н.С., и др. Применение узкоспектральной эндоскопии при оценке колоректальных эпителиальных опухолей малых размеров. *Доктор.Ру*. 2018;3(147):33-6 [Zav'yalov DV, Kashin SV, Vidyayeva NS, et al. Primenenie uzkospektral'noj endoskopii pri otcenke kolorektral'nykh epiteliial'nykh opuholej mal'nykh razmerov. *Doktor.Ru*. 2018;3(147):33-6 (in Russian)].
- Завьялов Д.В., Кашин С.В., Нестеров П.В., и др. Алгоритм уточняющей диагностики и внутрипросветного эндоскопического удаления эпителиальных новообразований толстой кишки. *Колпроктология*. 2021;20(1):17-22 [Zav'yalov DV, Kashin SV, Nesterov PV, et al. Algorithm for clarifying diagnostics and intraluminal endoscopic removal of colorectal epithelial neoplasms. *Koloproktologiya*. 2021;20(1):17-22 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2021-20-1-17-22
- Rutter MD, Chattree A, Barbour JA, et al. British Society of Gastroenterology/ Association of Coloproctologists of Great Britain and Ireland guidelines for the management of large non-pedunculated colorectal polyps. *Gut*. 2015;64(12):1847-73. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309576
- Fukunaga S, Nagami Y, Shiba M, et al. Impact of preoperative biopsy sampling on severe submucosal fibrosis on endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: a propensity score analysis. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(3):470-8. DOI:10.1016/j.gie.2018.08.051
- Kuroha M, Shiga H, Kanazawa Y, et al. Factors Associated with Fibrosis during Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection: Does Pretreatment Biopsy Potentially Elicit Submucosal Fibrosis and Affect Endoscopic Submucosal Dissection Outcomes? *Digestion*. 2021;102(4):590-8. DOI:10.1159/000510145
- Пых А.В., Ивинская О.В., Широков И.И., и др. Амбулаторная полипэктомия. возможности и ограничения. *Колпроктология*. 2018;25(64):53-4 [Pykh AV, Ivinskaya OV, Shirokov II, et al. Ambulatornaya polipektomiya. vozmozhnosti i ogranicheniya. *Koloproktologiya*. 2018;25(64):53-4 (in Russian)].
- Grimm I, Peery AF, Kaltenbach T, Crockett SD. Quality matters: improving the quality of care for patients with complex colorectal polyps. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(3):317-21. DOI:10.1038/ajg.2017.409
- Lee CK, Shim JJ, Jang JY. Cold snare polypectomy vs. Cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(10):1593-600. DOI:10.1038/ajg.2013.302
- Kim JS, Lee BI, Choi H, et al. Cold snare polypectomy versus cold forceps polypectomy for diminutive and small colorectal polyps: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(3):741-7. DOI:10.1016/j.gie.2014.11.048
- Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270-97. DOI:10.1055/s-0043-102569
- Efthymiou M, Taylor AC, Desmond PV, et al. Biopsy forceps is inadequate for the resection of diminutive polyps. *Endoscopy*. 2011;43(4):312-6. DOI:10.1055/s-0030-1256086
- Jung YS, Park JH, Kim HJ, et al. Complete biopsy resection of diminutive polyps. *Endoscopy*. 2013;45(12):1024-9. DOI:10.1055/s-0033-1344394

31. Aslan F, Cekiç C, Camci M, et al. What is the most accurate method for the treatment of diminutive colonic polyps? Standard versus jumbo forceps polypectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e621. DOI:10.1097/MD.0000000000000621
32. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy: results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013;144(1):74–80.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2012.09.043
33. Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, et al. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(7):1004–9. DOI:10.1016/j.gie.2005.11.063
34. Kim HS, Kim TI, Kim WH, et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1333–41. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00638.x
35. Buddingh KT, Herrngreen T, Haringsma J, et al. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed postpolypectomy hemorrhage: a multi-center case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1119–24. DOI:10.1038/ajg.2010.507
36. Di Giorgio P, De Luca L, Calcagno G, et al. Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. *Endoscopy*. 2004;36(10):860–3. DOI:10.1055/s-2004-825801
37. Iishi H, Tatsuta M, Narahara H, et al. Endoscopic resection of large pedunculated colorectal polyps using a detachable snare. *Gastrointest Endosc*. 1996;44(5):594–7. DOI:10.1016/S0016-5107(96)70015-9
38. Paspatis GA, Paraskeva K, Theodoropoulou A, et al. A prospective, randomized comparison of adrenaline injection in combination with detachable snare versus adrenaline injection alone in the prevention of postpolypectomy bleeding in large colonic polyps. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2805. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00855.x
39. Kouklakis G, Mpoumpanaris A, Gatopoulou A, et al. Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study. *Surg Endosc*. 2009;23(12):2732–7. DOI:10.1007/s00464-009-0478-3
40. Веселов В.В., Кашин С.В., Завьялов Д.В., и др. Клинический пример удаления тубулярной аденомы сигмовидной кишки методикой эндоскопической резекции слизистой оболочки. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(3):71–2. [Veselov VV, Kashin SV, Zav'yalov DV, et al. The removal of tubular adenoma of the sigmoid colon by means of endoscopic mucosal resection: a case report. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;3(3):71–2 (in Russian)].
41. Jung JS, Hong JY, Oh HH, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for colorectal laterally spreading tumors with advanced histology. *Surg Endosc*. 2019;33(8):2562–71.
42. Kobayashi K, Tanaka S, Murakami Y, et al. Predictors of invasive cancer of large laterally spreading colorectal tumors: A multicenter study in Japan. *JGH Open*. 2019;4(1):83–9. DOI:10.1002/jgh3.12222
43. Завьялов Д.В., Кашин С.В., Олевская Е.Р., и др. Оценка эффективности и безопасности фрагментарной эндоскопической резекции крупных колоректальных образований. Ретроспективное многоцентровое исследование. *Уральский медицинский журнал*. 2019;11(179):80–6. [Zav'yalov DV, Kashin SV, Olevskaya ER, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of endoscopic piecemeal mucosal resection of colorectal lesions. retrospective multicenter study. *Ural Medical Journal*. 2019;11(179):80–6 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2019.11.09
44. Завьялов Д.В., Кашин С.В., Олевская Е.Р., и др. Фрагментарная резекция крупных доброкачественных колоректальных опухолей: результаты российского многоцентрового исследования. *Колоректальная хирургия*. 2020;19(1):73–9. [Zav'yalov DV, Kashin SV, Olevskaya ER, et al. Endoscopic piecemeal resection of large benign colorectal neoplasia: results of a russian multicenter study. *Koloproktologia*. 2020;19(1):73–9 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2020-19-1-73-79
45. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, et al. Tissue damage of different submucosal injection solutions for EMR. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(6):933–42. DOI:10.1016/j.gie.2005.07.052
46. Uraoka T, Saito Y, Yamamoto K, Fujii T. Submucosal injection solution for gastrointestinal tract endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Drug Des Devel Ther*. 2009;2:131–8. DOI:10.2147/ddt.s3219
47. Uraoka T, Fujii T, Saito Y, et al. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(6):736–40. DOI:10.1016/S0016-5107(05)00321-4
48. Moss A, Bourke MJ, Metz AJ. A randomized, double-blind trial of succinylated gelatin submucosal injection for endoscopic resection of large sessile polyps of the colon. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2375–82. DOI:10.1038/ajg.2010.319
49. Mehta N, Strong AT, Franco M, et al. Optimal injection solution for endoscopic submucosal dissection: A randomized controlled trial of Western solutions in a porcine model. *Dig Endosc*. 2018;30(3):347–53. DOI:10.1111/den.12993
50. Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, et al. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(2):243–9. DOI:10.1016/j.gie.2005.08.002
51. Ferreira AO, Moleiro J, Torres J, Dinis-Ribeiro M. Solutions for submucosal injection in endoscopic resection: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016;4(1):E1–6. DOI:10.1055/s-0034-1393079
52. Horiuchi Y, Chino A, Matsuo Y, et al. Diagnosis of laterally spreading tumors (LST) in the rectum and selection of treatment: characteristics of each of the subclassifications of LST in the rectum. *Dig Endosc*. 2013;25(6):608–14. DOI:10.1111/den.12040
53. Saito Y, Yamada M, So E, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery. *Dig Endosc*. 2014;26(Suppl. 1):S2–61. DOI:10.1111/den.12196
54. Kim ES, Cho KB, Park KS, et al. Factors predictive of perforation during endoscopic submucosal dissection for the treatment of colorectal tumors. *Endoscopy*. 2011;43(7):573–8. DOI:10.1055/s-0030-1256339
55. Soliman H, Brieau B, Guillaumont MA, et al. Invasive pit pattern, macronodule and depression are predictive factors of submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumours from a Western population. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(10):1569–77. DOI:10.1177/2050640618804713
56. Bassan MS, Holt B, Moss A, et al. Carbon dioxide insufflation reduces number of postprocedure admissions after endoscopic resection of large colonic lesions: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(1):90–5. DOI:10.1016/j.gie.2012.06.004
57. Li X, Dong H, Zhang Y, Zhang G. CO2 insufflation versus air insufflation for endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177909. DOI:10.1371/journal.pone.0177909
58. Poppers DM, Haber GB. Endoscopic mucosal resection of colonic lesions: current applications and future prospects. *Med Clin North Am*. 2008;92(3):687–x. DOI:10.1016/j.mcna.2008.01.006
59. Ishigaki T, Kudo S, Hayashi T, et al. Medium- and long-term follow up data of laterally spreading tumors after endoscopic resection: EMR/EMPR vs. ESD. *Stomach Intestine*. 2015;50:394–404 (in Japanese).
60. Sidhu M, Tate DJ, Desomer L, et al. The size, morphology, site, and access score predicts critical outcomes of endoscopic mucosal resection in the colon. *Endoscopy*. 2018;50(7):684–92. DOI:10.1055/s-0043-124081
61. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829–54. DOI:10.1055/s-0034-1392882
62. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2020;32(2):219–39. DOI:10.1111/den.13545
63. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2013;27(8):2692–703. DOI:10.1007/s00464-013-2835-5
64. Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, et al. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol*. 2010;23(8):1068–72. DOI:10.1038/modpathol.2010.88
65. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):788–97. DOI:10.1111/codi.12129
66. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89(2):328–36. DOI:10.1016/0016-5085(85)90333-6
67. Sohn DK, Chang HJ, Park JW, et al. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. *J Clin Pathol*. 2007;60(8):912–5. DOI:10.1136/jcp.2006.043539
68. Lee JK, Jensen CD, Levin TR, et al. Long-term risk of colorectal cancer and related death after adenoma removal in a large, community based population. *Gastroenterology*. 2020;158(4):884–94.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2019.09.039
69. Wieszcy P, Kaminski MF, Franczyk R, et al. Colorectal cancer incidence and mortality after removal of adenomas during screening colonoscopies. *Gastroenterology*. 2020;158(4):875–83.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2019.09.011
70. Ha RK, Han KS, Sohn DK, et al. Histopathologic risk factors for lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2017;93(5):266–71. DOI:10.4174/ast.2017.93.5.266
71. Atkin W, Brenner A, Martin J, et al. The clinical effectiveness of different surveillance strategies to prevent colorectal cancer in people with intermediate-grade colorectal adenomas: a retrospective cohort analysis, and psychological and economic evaluations. *Health Technol Assess*. 2017;21(25):1–536. DOI:10.3310/hta21250
72. Tomiaga K, Nakanishi Y, Nimura S, et al. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(1):92–100. DOI:10.1007/s10350-004-0751-4
73. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2014;46(5):388–402. DOI:10.1055/s-0034-1364970
74. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, et al. Colonoscopic polypectomy with cutting current: is it safe? *Gastrointest Endosc*. 2000;51(6):676–81. DOI:10.1067/mge.2000.105203
75. Wu J, Hu B. The role of carbon dioxide insufflation in colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2012;44(2):128–36. DOI:10.1055/s-0031-1291487
76. ASGE Technology Committee; Lo SK, Fujii-Lau LL, Enestvedt BK, et al. The use of carbon dioxide in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(5):857–65. DOI:10.1016/j.gie.2016.01.046
77. Burgess NG, Bassan MS, McLeod D, et al. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut*. 2017;66(10):1779–89. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309848
78. Spadaccini M, Albéniz E, Pohl H, et al. Prophylactic clipping after colorectal endoscopic resection prevents bleeding of large, proximal polyps: meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology*. 2020;159(1):148–51. DOI:10.1053/j.gastro.2020.03.051
79. Gangwani MK, Ahuja P, Aziz A, et al. Role of prophylactic hemoclip placement in prevention of delayed post-polypectomy bleeding for large colon polyps: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(3):392–8. DOI:10.20524/aog.2021.0602
80. Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(1):73–8. DOI:10.1016/j.gie.2006.02.054
81. Jaruvongvanich V, Prasitlumkum N, Assavapongpaiboon B, et al. Risk factors for delayed colonic post-polypectomy bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(10):1399–406. DOI:10.1007/s00384-017-2870-0
82. Van Gossum A, Cozzoli A, Adler M, et al. Colonoscopic snare polypectomy: analysis of 1485 resections comparing two types of current. *Gastrointest Endosc*. 1992;38(4):472–5. DOI:10.1016/S0016-5107(92)70479-9
83. Vleugels JLA, Hazewinkel Y, Fockens P, Dekker E. Natural history of diminutive and small colorectal polyps: a systematic literature review. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(6):1169–76.e1. DOI:10.1016/j.gie.2016.12.014
84. He X, Hang D, Wu K, et al. Long-term risk of colorectal cancer after removal of conventional adenomas and serrated polyps. *Gastroenterology*. 2020;158(4):852–61.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2019.06.039
85. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A, et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicenter, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):823–34. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30187-0
86. Kandel P, Brand EC, Pelt J, et al. Endoscopic scar assessment after colorectal endoscopic mucosal resection scars: when is biopsy necessary (EMR Scar Assessment Project for Endoscopy (ESCAPE) trial). *Gut*. 2019;68(9):1633–41. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316574
87. Hong S, Suh M, Choi KS, et al. Guideline adherence to colonoscopic surveillance intervals after polypectomy in Korea: results from a nationwide survey. *Gut Liver*. 2018;12(4):426–32. DOI:10.5009/gnl17403
88. Аняньев В.С., Артамонова Е.В., Ачкасов С.И., и др. Ассоциация онкологов России Российское общество клинической онкологии. Клинические рекомендации «Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела». 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_obodochnoy_kishki_pr2018.pdf. Ссылка активна на 15.06.2022 [Anan'ev VS, Aramonova EV, Achkasov SI, et al. Associaciya onkologov Rossii Rossijskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii. Klinicheskie rekomendacii «Rak obodochnoj kishki i rektosigmojdnoho otdela». 2018. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_obodochnoy_kishki_pr2018.pdf. Accessed: 15.06.2022 (in Russian)].



Статья поступила в редакцию /
The article received: 24.08.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.03.2023

OMNIDOCTOR.RU



Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: рак предстательной железы

М.И. Волкова^{1,2}, Б.Я. Алексеев^{3,4}, Д.А. Носов⁵, К.М. Ньюшко⁶

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

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁶МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Появление новых режимов лекарственной терапии и завершение ряда крупных рандомизированных исследований привело к существенным изменениям клинических рекомендаций Минздрава России и практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лечению онкоурологических заболеваний. При этом различия трактовки некоторых исследований панелями экспертов и разные требования, предъявляемые к данным документам, привели к расхождению некоторых тезисов в текстах этих изданий. В представленной статье приведены ключевые позиции обновленных клинических и практических рекомендаций по лечению больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, клинические рекомендации, практические рекомендации

Для цитирования: Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Носов Д.А., Ньюшко К.М. Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: рак предстательной железы. Современная Онкология. 2023;25(1):15–20.

DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202136

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Updates in urologic oncology guidelines: prostate cancer: A review

Maria I. Volkova^{1,2}, Boris Ya. Alekseev^{3,4}, Dmitry A. Nosov⁵, Kirill M. Nyushko⁶

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

²City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

³Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

⁵Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia;

⁶Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

The emergence of new drug therapy regimens and the completion of several large randomized trials led to significant changes in the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia and the practical guidelines of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) for the treatment of urologic oncology diseases. However, different interpretations of some studies by expert panels and requirements for these documents led to a divergence of some statements in these publications. The article presents executive summaries of the updated clinical and practical prostate cancer treatment guidelines.

Keywords: prostate cancer, clinical guidelines, practical guidelines

For citation: Volkova MI, Alekseev BYa, Nosov DA, Nyushko KM. Updates in urologic oncology guidelines: prostate cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):15–20. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202136

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отд-ния №8 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Алексеев Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, зам. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-3398-4128

Носов Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., рук. онкологического отд-ния ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». ORCID: 0000-0001-8415-5197

Ньюшко Кирилл Михайлович – д-р мед. наук, проф., онколог-уролог, вед. науч. сотр. отд-ния онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», чл. правления Российского общества онкоурологов. ORCID: 0000-0002-4171-6211

✉ **Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Boris Ya. Alekseev – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Biotechnological University, National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0002-3398-4128

Dmitry A. Nosov – D. Sci. (Med.), Prof., Central Clinical Hospital with a Polyclinic. ORCID: 0000-0001-8415-5197

Kirill M. Nyushko – D. Sci. (Med.), Prof., Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-4171-6211

Появление новых режимов лекарственной терапии и завершение ряда крупных рандомизированных исследований привело к существенным изменениям в клинических рекомендациях Минздрава России (КР МЗ)¹ [1] и практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии – RUSSCO (ПР RUSSCO)² [2] по лечению онкоурологических заболеваний. При этом различия трактовки некоторых исследований панелями экспертов и разные требования, предъявляемые к данным документам, привели к расхождению некоторых тезисов в текстах этих изданий. В настоящей статье приведены ключевые позиции обновленных клинических и практических рекомендаций по лечению больных раком предстательной железы (РПЖ).

Первичный неметастатический рак предстательной железы

Принципиальных изменений КР МЗ и ПР RUSSCO в отношении ведения пациентов с первичным неметастатическим РПЖ (нРПЖ) не произошло. Для данной категории пациентов по-прежнему резервируются такие лечебные подходы, как активное наблюдение, радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия (ЛТ) по радикальной программе в дистанционном, внутритканевом и комбинированном вариантах, самостоятельная андроген-депривационная терапия (АДТ) и выжидательная тактика. Выбор тактики ведения больных определяется группой риска прогрессирования РПЖ (табл. 1), ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ), а также некоторыми другими факторами (табл. 2).

Кандидаты для дистанционной ЛТ (ДЛТ) по радикальной программе могут получать краткосрочную неoadъювантную АДТ для редукции объема простаты. Назначение конкурентной и адъювантной АДТ не рекомендовано пациентам групп очень низкого и низкого риска. Пациентам групп промежуточного, высокого и очень высокого риска, получающим ДЛТ, должна быть назначена конкурентная АДТ. Согласно ПР RUSSCO больным группы неблагоприятного промежуточного риска должна проводиться краткосрочная, пациентам групп высокого и очень высокого риска – длительная адъювантная АДТ. В КР МЗ указано, что краткосрочную адъювантную АДТ следует назначать в группе промежуточного, длительную – в группе высокого риска (табл. 3). Для проведения АДТ необходимо использование медикаментозных методов кастрации. Согласно ПР RUSSCO пациентам с противопоказаниями к назначению агонистов гонадотропного релизинг-гормона (ГнРГ) допустимо назначение монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут.

В КР МЗ в качестве показаний к адъювантной ДЛТ после РПЭ указаны категории рТ3а, рТ3б и R1. ПР RUSSCO предлагают оперированным пациентам с одним и более факторами риска, включая категории рТ3а, рТ3б и/или R+, и уровень простатического специфического антигена (ПСА) – 0,1 нг/мл и ниже, адъювантную или отсроченную до момента повышения ПСА > 0,1 нг/мл ДЛТ на ложе простаты в сочетании с краткосрочной АДТ. Методом выбора у пациентов с категорией рN+ является длительная адъювантная АДТ. Альтернативой служат динамическое наблюдение с отсроченным лечением в случае повышения ПСА > 0,1 нг/мл или адъювантная ДЛТ в сочетании с длительной АДТ (см. табл. 3).

Биохимический рецидив рака предстательной железы

В ПР RUSSCO детализированы методы ведения пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения нРПЖ, не противоречащие КР МЗ. Методом выбора для выявления источника ПСА-рецидива является позитронно-эмиссионная томография с простатическим специфическим мембранным антигеном, меченным радиоизотопом. Для выбора тактики лечения необходима стратификация больных в группы риска EAU. Больные с ПСА-рецидивом группы низкого риска после РПЭ являются кандидатами для динамиче-

Таблица 1. Группы риска прогрессирования нРПЖ Table 1. Risk groups for progression of non-metastatic prostate cancer (nPCa)			
Риск	Описание		
Очень низкий	T1c, грейд ISUP 1, ПСА < 10 нг/мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50% опухоли в каждом, плотность ПСА < 0,15 нг/мл/см ³		
Низкий	T1–T2a, грейд ISUP 1, ПСА < 10 нг/мл		
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: T2b–T2c, грейд ISUP 2–3, ПСА – 10–20 нг/мл	Благоприятный	1 фактор риска, грейд ISUP 1–2, < 50% позитивных столбцов
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, грейд ISUP 3, ≥ 50% позитивных столбцов
Высокий	Не имеет признаков очень высокого риска, имеет не менее одного из признаков: T3a, грейд ISUP 4–5, ПСА > 20 нг/мл		
Очень высокий	Имеет не менее одного из признаков: T3b–T4, первичный индекс Глисона 5, > 4 биопсийных столбцов, грейд ISUP 4–5		

Таблица 2. Рекомендации по выбору метода ведения пациентов с первичным нРПЖ Table 2. Guidelines for the management of patients with primary nPCa			
Метод ведения пациента с нРПЖ		Критерии селекции пациентов	
		КР МЗ	ПР RUSSCO
Активное наблюдение		Группа очень низкого риска	Группы очень низкого, низкого, промежуточного благоприятного риска ОПЖ > 10 лет
ДЛТ		T1–T4N0–1M0	T1–T4N0–1M0
Брахитерапия	Низко-мощностная	T1c–T2aN0M0, ПСА ≤ 10 нг/мл, GS 6 или 7 (3+4) в < 33% биоптатов, объем простаты ≤ 50 см ³	Группа очень низкого и низкого риска Группы промежуточного, высокого и очень высокого риска – в сочетании с ДЛТ
	Высоко-мощностная	T1–T3N0M0 допустимо в сочетании с ДЛТ	
РПЭ		РПЖ T1–T4N0M0, с ТЛАЗ – при расчетном риске метастазов > 5%	РПЖ T1–T4N0M0, с ТЛАЗ – при расчетном риске метастазов ≥ 2%
АДТ		При невозможности/отказе от радикального лечения, ВУПСА < 12 мес и ПСА > 50 нг/мл, и/или грейде ISUP 4–5, и/или T3–T4N0M0	Группы высокого и очень высокого риска с ОПЖ < 5 лет
Выжидательная тактика		T1a–T2cN0M0, ОПЖ < 10 лет TaN0M0, грейд ISUP 1–2 ОПЖ < 15 лет Тяжелые сопутствующие заболевания, отсутствие грации ≥ 4	Группы очень низкого, низкого и промежуточного риска с ОПЖ < 10 лет Группы высокого и очень высокого риска, отсутствие симптомов РПЖ, ОПЖ < 5 лет
Примечание. GS – сумма Глисона; ТЛАЗ – тазовая лимфаденоэктомия.			

ского наблюдения. Пациентам группы высокого риска показана спасительная ДЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 66 Гр и выше с краткосрочной АДТ. Негативные результаты комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии и ПСА < 0,2 нг/мл не должны приводить к отсрочке спасительной ДЛТ. Пациенты с ПСА-рецидивом, относящиеся к группе низкого риска после ДЛТ, являются кандидатами для динамического наблюдения.

¹В настоящее время проходят финальное согласование в Минздраве России.

²Действующие практические рекомендации.

Пациентам группы высокого риска с верифицированным местным рецидивом возможно проведение спасительного лечения (РПЭ с тазовой лимфодиссекцией, брахитерапия в специализированных центрах, криоабляция, абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной). Последние два метода спасительного лечения не указаны в КР МЗ. Пациентам с биохимическим рецидивом группы высокого риска, не являющимся кандидатами для спасительного локального лечения, показана АДТ агонистами или антагонистом ГнРГ, в том числе – в интермиттирующем режиме; хирургическая кастрация – менее желательная альтернатива медикаментозной АДТ (табл. 4).

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

Рецидивный и первичный метастатический гормоночувствительный РПЖ (мГЧРПЖ) является показанием к проведению системной противоопухолевой терапии. Метастаз-направленная терапия при олигометастатическом РПЖ является экспериментальным методом. До старта лечения необходима оценка распространенности опухолевого процесса по критериям CHAARTED. Пациентам со впервые выявленным мГЧРПЖ и малым объемом поражения показана ДЛТ первичной опухоли (до 55 Гр СОД в 20 фракциях в течение 4 нед или 36 Гр СОД в 6 еженедельных фракциях в течение 6 нед). ПР RUSSCO резервируют ДЛТ по циторедуктивной программе для всех больных с низкой метастатической нагрузкой независимо от вида системной терапии, в то время как КР МЗ ограничивают показания к ДЛТ только случаями назначения АДТ в монорежиме. В качестве системной противоопухолевой терапии всем пациентам с мГЧРПЖ показано проведение комбинированного лечения, основанного на АДТ (хирургическая кастрация, или агонисты, или антагонист ГнРГ) в сочетании с антиандрогенами II поколения (апалутамид, энзалутамид), или ингибитором стероидогенеза (абиратерон ацетат с преднизолоном), или доцетакселом, или комбинацией доцетаксела и даролутамида. ПР RUSSCO резервируют доцетаксел или абиратерон в комбинации с АДТ только для больных с высокой метастатической нагрузкой. Согласно КР МЗ доцетаксел может использоваться в составе комбинированного лечения только при большом объеме метастатического поражения; также в КР МЗ подчеркивается, что абиратерон не зарегистрирован по показанию мГЧРПЖ в России. Триплет АДТ + доцетаксел + даролутамид рассматривается в качестве возможной комбинации, которая может быть рекомендована для больных первичным мГЧРПЖ с большой метастатической нагрузкой. АДТ в самостоятельном режиме (без комбинации с другими препаратами) может быть назначена только пациентам с противопоказаниями к комбинированному лечению. Интермиттирующую АДТ согласно КР МЗ следует предлагать только хорошо мотивированным больным мГЧРПЖ с выраженным ответом уровня ПСА после периода индукции. ПР RUSSCO резервируют интермиттирующую АДТ для пациентов с противопоказаниями к комбинированному лечению и грейдом ISUP 1–3 (табл. 5).

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) является показанием к продолжению постоянной АДТ независимо от распространенности опухолевого процесса и препарата комбинации.

Для установки диагноза неметастатического КРРПЖ (нмКРРПЖ) необходимо проведение стандартного обследования, включающего компьютерную томографию грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза с внутривенным контрастным усилением, а также сканирование костей. Для формирования лечебной тактики при нмКРРПЖ требуется оценка времени удвоения ПСА (ВУПСА). Больные нмКРРПЖ с ВУПСА ≤ 10 мес являются кандидатами для назначения нестероидного антиандрогена II поколения (апа-

Таблица 3. Рекомендации по неоадъювантной и адъювантной терапии у кандидатов для радикального лечения первичного нРПЖ
Table 3. Guidelines for neoadjuvant and adjuvant therapy in candidates for radical treatment of primary nPCa

Неоадъювантное и адъювантное лечение кандидатов для РПЭ и радикальной ДЛТ	Критерии селекции пациентов	
	КР МЗ	ПР RUSSCO
РПЭ		
Неоадъювантная терапия	Не показана	Не показана
Адъювантная АДТ	T1–T4N1M0	T1–T4N1M0
Адъювантная ДЛТ	pT3a/pT3b и R1	pT3a, pT3b и/или R+, ПСА < 0,1 нг/мл, если динамическое наблюдение не является возможной опцией
Адъювантная ДЛТ + АДТ	pT3a/pT3b и R1 в сочетании с АДТ 6 мес при ПСА 0,2–2 нг/мл	pT3a, pT3b и/или R+, если динамическое наблюдение не является возможной опцией; в сочетании с АДТ 4–6 мес при ПСА ≥ 0,1 нг/мл
Радикальная ДЛТ		
Неоадъювантная АДТ	Группы промежуточного и высокого риска, при необходимости уменьшить объем предстательной железы и купировать местные симптомы	≤ 6 мес у пациентов с нарушением мочеиспускания
Конкурентная АДТ	Группы промежуточного и высокого риска	Группы промежуточного, высокого, очень высокого риска
Адъювантная АДТ	Группа промежуточного риска – 4–6 мес Группа высокого риска – 24–36 мес	Группа неблагоприятного промежуточного риска – 4–6 мес Группы высокого и очень высокого риска – 1,5–3 года

лутамида, даролутамида или энзалутамида) в комбинации с продолжающейся АДТ. Пациентам с ВУПСА > 10 мес показано продолжение АДТ, при этом допустима замена агониста ГнРГ на альтернативный агонист или антагонист ГнРГ (табл. 6).

Метастатический КРРПЖ (мКРРПЖ) служит показанием к назначению химиотерапии доцетакселом или кабацитакселом (в комбинации с преднизолоном), или лечению ингибиторами андрогенного сигнального пути (абиратерон ацетат + преднизолон или энзалутамид), или терапии олапарибом с абиратероном ацетатом и преднизолоном, или монотерапии олапарибом (при патогенных мутациях генов гомологичной рекомбинации дезоксирибонуклеиновой кислоты – HRR), или системной α-радиотерапии радия хлоридом [²²³Ra] (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжающейся АДТ. Выбор терапии осуществляется в зависимости от ранее проведенного лечения, локализации метастазов и мутационного статуса.

Для 1-й линии терапии мКРРПЖ в качестве возможных препаратов комбинации с АДТ резервируются доцетаксел с преднизолоном, энзалутамид, абиратерон ацетат с преднизолоном и олапарибом. В ПР RUSSCO данная тройная комбинация пока отсутствует. ПР RUSSCO детализируют критерии селекции кандидатов для использования разных режимов у пациентов, еще не получавших лечения после развития кастрационно-резистентности. Доцетаксел может использоваться у больных первичным мКРРПЖ независимо от длительности предшествующей АДТ и локализации метастазов при отсутствии противопоказаний к химиотерапии. Проведение предшествующей химиогормонотерапии по поводу мГЧРПЖ не является противопоказанием к повторному назначению доцетаксела при развитии кастрационно-резистентности при отсутствии прогрессирования в течение 12 мес после завер-

Таблица 4. Тактика ведения пациентов с ПСА-рецидивом нРПЖ после радикального лечения
Table 4. Management of patients with prostate-specific antigen relapse of nPCa after radical treatment

Тактика лечения пациента с ПСА-рецидивом	Предшествующее ПСА-рецидиву радикальное лечение	
	РПЗ	ДЛТ
Динамическое наблюдение	Низкий риск (ВУПСА > 1 года и грейд ISUP < 4)	Низкий риск (время до ПСА-рецидива > 18 мес и грейд ISUP < 4)
Локальное спасительное лечение	Высокий риск (ВУПСА ≤ 1 года и грейд ISUP ≥ 4), 2 последовательных повышения ПСА; Показана спасительная ДЛТ + АДТ 6 мес	Высокий риск (время до ПСА-рецидива ≤ 18 мес или грейд ISUP 4–5), верифицированный местный рецидив. Показана РПЗ с ТЛАЗ, криоабляция*, абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной*, брахитерапия
АДТ	Высокий риск (ВУПСА ≤ 1 года и грейд ISUP ≥ 4). Невозможно/противопоказано локальное лечение	Высокий риск (время до ПСА-рецидива ≤ 18 мес или грейд ISUP 4–5), ВУПСА ≤ 12 мес

*Отсутствуют в КР МЗ.

Таблица 5. Выбор метода лечения пациентов с мГЧРПЖ
Table 5. Treatment choice for patients with recurrent and primary metastatic hormone-sensitive PCa

Лечение пациентов с мГЧРПЖ	Критерии селекции пациентов	
	КР МЗ	ПР RUSSCO
ДЛТ первичной опухоли	Малый* объем опухоли у пациентов, получающих только АДТ	Малый* объем опухоли
АДТ + доцетаксел	Большой** объем опухоли	Большой** объем опухоли
АДТ + абиратерон + преднизолон	Любой объем опухоли	Большой** объем опухоли
АДТ + апалутамид		Любой объем опухоли
АДТ + энзалутамид		
АДТ + доцетаксел + даролутамид	Метастазы на момент установки диагноза, большой** объем опухоли	Метастазы на момент установки диагноза, большой** объем опухоли
АДТ	Противопоказания к комбинации	Противопоказания к комбинации

*Нет висцеральных метастазов, не более 4 костных метастазов;

**есть висцеральные метастазы и/или 4 и более костных метастаза, из которых не менее одного локализуется за пределами осевого скелета.

шения терапии доцетакселом. Ингибиторам андрогенного сигнального пути – абиратерону и энзалутамиду – следует отдавать предпочтение у пациентов без симптомов или с минимальными симптомами мКРРПЖ, имевших длительный ответ на предшествующую АДТ (больше 12 мес). В случае развития кастрационной резистентной формы РПЖ у больных, получающих комбинацию АДТ + энзалутамид или АДТ + абиратерон по поводу мГЧРПЖ, замена одного ингибитора андрогенного сигнала (ИАС) на другой нецелесообразна. Назначение АДТ с абиратероном, преднизолоном и олапарибом может осуществляться независимо от мутационного статуса HRR (см. табл. 6).

Для последующей терапии у пациентов, получавших доцетаксел в 1-й линии терапии мКРРПЖ, возможными лечебными опциями являются кабазитацел с преднизолоном, энзалутамид, абиратерона ацетат с преднизолоном или ²²³Ra на фоне продолжающейся АДТ. Согласно КР МЗ кабазитацелу следует отдавать предпочтение в подгруппе больных с висцеральными метастазами, коротким периодом эффективной терапии доцетакселом и выраженным болевым синдро-

Таблица 6. Выбор метода лечения больных КРРПЖ
Table 6. Treatment choice for patients with castration-resistant PCa

Лечение пациентов с КРРПЖ	Критерии селекции пациентов	
	КР МЗ	ПР RUSSCO
нмКРРПЖ		
АДТ + апалутамид	ВУПСА≤10 мес	ВУПСА≤10 мес
АДТ + даролутамид		
АДТ + энзалутамид		
АДТ	ВУПСА>10 мес	ВУПСА>10 мес
мКРРПЖ, 1-я линия терапии		
АДТ + доцетаксел + преднизолон	Все пациенты	Нет прогрессирования в течение 12 мес после завершения терапии доцетакселом при мГЧРПЖ*
АДТ + энзалутамид		Нет симптомов/минимальные симптомы, ответ на предшествующую АДТ>12 мес, отсутствовала терапия альтернативным ИАС в предыдущей линии терапии при мГЧРПЖ*
АДТ + абиратерон + преднизолон		Не предусмотрено
АДТ + олапариб + абиратерон + преднизолон		
мКРРПЖ, последующая терапия после доцетаксела		
АДТ + кабазитаксел + преднизолон	Висцеральные метастазы, короткий период эффективной терапии доцетакселом, интенсивная боль*	Длительность предшествующей АДТ≤12 мес*
АДТ + абиратерон + преднизолон	Нет висцеральных метастазов, нет боли/минимальная боль*	Длительность предшествующей АДТ>12 мес*
АДТ + энзалутамид	Все пациенты	
АДТ + ²²³ Ra	Костные метастазы, нет висцеральных метастазов	Костные метастазы, нет висцеральных метастазов
мКРРПЖ, последующая терапия после ИАС		
АДТ + кабазитаксел + преднизолон	Режим предпочтения	Режим предпочтения
АДТ + абиратерон + преднизолон	Альтернативный режим	Альтернативный режим
АДТ + энзалутамид		
АДТ + ²²³ Ra	Костные метастазы, нет висцеральных метастазов	Костные метастазы, нет висцеральных метастазов
АДТ + олапариб	При патогенных мутациях в генах <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>ATM</i> , <i>BARD1</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CDK12</i> , <i>CHEK1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FANCL</i> , <i>PALB2</i> , <i>PPP2R2A</i> , <i>RAD51B</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>RAD54L</i>	При патогенных мутациях в генах <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> и <i>ATM</i>
мКРРПЖ, последующая терапия после доцетаксела и ИАС		
АДТ + пембролизумаб	Нарушение dMMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	MSI-H
Этопозид или доцетаксел + цисплатин или карбоплатин с/без АДТ	Не предусмотрен	Нейроэндокринная дифференцировка
Примечание. ИАС – абиратерон, апалутамид, энзалутамид, даролутамид; *возможные критерии селекции, не являются обязательными для соблюдения рекомендации.		

Примечание. ИАС – абиратерон, апалутамид, энзалутамид, даролутамид; *возможные критерии селекции, не являются обязательными для соблюдения рекомендации.

мом, абиратерону – в подгруппе пациентов с отсутствием висцеральных метастазов и минимально выраженным болевым синдромом. ПР RUSSCO указывают, что эффективность ИАС выше у пациентов с длительностью предшествующей АДТ > 12 мес. ^{223}Ra рекомендован пациентам с костными метастазами без висцеральных очагов поражения (см. табл. 6).

Пациентам, получавшим ИАС при мКРПЖ, возможно назначение доцетаксела, кабазитаксела (больным, ранее получавшим доцетаксел), ^{223}Ra или олапариба на фоне продолжающейся АДТ. Данные, основанные на результатах ретроспективного и проспективного анализа клинических исследований, свидетельствуют о наличии перекрестной резистентности абиратерона и энзалутамида при их последовательном назначении. При прогрессировании процесса в течение 12 мес после начала терапии абиратероном или энзалутамидом по поводу КРПЖ терапия кабазитакселом более эффективна, чем смена гормонального агента. ^{223}Ra рекомендован пациентам с костными метастазами без висцеральных очагов поражения. Олапариб может быть назначен больным с мутациями генов гомологичной рекомбинации ДНК. В КР МЗ рекомендовано назначение олапариба при патогенных мутациях в следующих генах: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*. ПР RUSSCO ограничивают назначение олапариба позитивным мутационным статусом генов *BRCA1*, *BRCA2* и *ATM* (см. табл. 6).

Согласно ПР RUSSCO при выявлении MSI-H у пациентов с прогрессирующим мКРПЖ на фоне или после химиотерапии доцетакселом (и/или кабазитакселом) и антиандрогенами нового поколения показано применение пембролизумаба. КР МЗ резервирует пембролизумаб для пациентов с распространенным РПЖ и дефицитом системы репарации неспаренных оснований (dMMR), выявленным с помощью иммуногистохимического анализа экспрессии MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (см. табл. 6).

ПР RUSSCO также предусматривает оценку наличия нейроэндокринной дифференцировки в опухоли у пациентов с мКРПЖ и назначение данной категории больных комбинаций этопозиды и цисплатина, карбоплатина и этопозиды, доцетаксела и карбоплатина с АДТ или без таковой (см. табл. 6).

Назначение остеомодифицирующих препаратов – бисфосфонатов и деносумаба – способствует уменьшению интенсивности болевого синдрома и показано больным с метастазами КРПЖ в костях скелета. Паллиативная ДЛТ является рекомендованным методом купирования боли и уменьшения риска патологических переломов в локализованном участке метастатического поражения.

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. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак предстательной железы. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Ссылка активна на 15.12.2022 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prostate cancer. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Accessed: 15.12.2022 (in Russian)].
2. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2022;12:607-26 [Nosov DA, Volkova MI, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniu raka predstatel'noi zhelezy. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2022;12:607-26 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Комбинация энкорафениба и биниметиниба в лечении пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*

К.В. Орлова[✉], Н.Н. Петенко, Н.В. Гаранина, Л.В. Демидов

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

Аннотация

Обоснование. Необходимость использования ингибиторов BRAF и MEK в лечении пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* в определенных клинических ситуациях сегодня ни у кого не вызывает сомнений. Регистрация новой комбинации таргетных препаратов в России обуславливает необходимость представления более подробной информации медицинскому сообществу об ожидаемой эффективности и переносимости, а также возможных отличиях от существующих препаратов.

Цель. Продемонстрировать собственный опыт длительного использования нового поколения таргетной терапии – комбинации энкорафениба и биниметиниба – в лечении пациента с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF*, а также результаты регистрационного исследования III фазы COLUMBUS.

Материалы и методы. В данной статье представлен клинический случай лечения пациентки с диссеминированной меланомой с мутацией в гене *BRAF*, с множественными метастазами в печени, селезенке, лимфоузлах средостения и брюшной полости, желудке, костях с 2015 г. по настоящее время, с подробным описанием эффективности и переносимости, а также опубликованные данные по эффективности и переносимости комбинации энкорафениба и биниметиниба, полученные в ходе регистрационного исследования III фазы COLUMBUS.

Результаты. Показана высокая непосредственная и отдаленная эффективность, а также удовлетворительная переносимость комбинированной таргетной терапии энкорафенибом и биниметинибом как на примере представленного клинического случая, так и в ходе регистрационного клинического исследования. Собственный опыт и обновленные данные по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в исследовании COLUMBUS подтвердили долгосрочную эффективность терапии КОМБ0450 у пациентов с распространенной меланомой с мутацией *BRAF* V600.

Заключение. Новое поколение BRAFi и MEKi позволяет расширить возможности системной терапии пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF*, в том числе в подгруппе пациентов с множественными отдаленными метастазами в нескольких органах, включая желудок и кости.

Ключевые слова: энкорафениб, биниметиниб, *BRAF*, метастатическая меланома, клинический случай, обзор

Для цитирования: Орлова К.В., Петенко Н.Н., Гаранина Н.В., Демидов Л.В. Комбинация энкорафениба и биниметиниба в лечении пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*. Современная Онкология. 2023;25(1):21–27. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202192

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Возможности лекарственной терапии метастатической и/или неоперабельной меланомы расширились за последнее десятилетие [1–6]. Предпосылкой к использованию таргетной терапии при метастатической меланоме кожи стало открытие роли мутации в гене *BRAF*. Исследователи из Института Сенгера по изучению генома (Wellcome Trust Sanger Institute, Великобритания) в 2002 г. обнаружили, что приблизительно в 40–60% образцов меланомы кожи присутствуют мутации гена, кодирующего протеинкиназу BRAF. Наиболее частой мутацией в гене *BRAF* при меланоме кожи (около 90%) является мутация V600E – замена аминокислоты валин на глутамин в 600-м кодоне, что приводит к уве-

личению киназной активности фермента BRAF по отношению к нижестоящей киназе MEK во внутриклеточном пути передачи сигнала MAPK. Помимо V600E в гене *BRAF* встречаются и другие виды мутаций (V600K, V600R, V600D), которые также активируют киназную активность фермента. Активация MAPK-пути внутриклеточной передачи сигнала через последовательную активацию киназ MEK и ERK вызывает неконтролируемую пролиферацию клеток и блокаду апоптоза [7].

Российские врачи-онкологи уже более 7–8 лет используют ингибиторы BRAF (BRAFi) в комбинации с ингибиторами MEK (MEKi) – дабрафениб с траметинибом и вемурафениб с кобиметинибом – для лечения пациентов с метастатиче-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Орлова Кристина Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкодерматологии отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: krisman03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0442-5917

Петенко Наталья Николаевна – канд. мед. наук, рук. отд-ния организации и проведения клинических исследований, врач-онколог отд-ния онкодерматологии отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: n.petenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5692-0223

Гаранина Наталья Валерьевна – врач-рентгенолог Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: garanina.natalia.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3036-2753

Лев Вадимович Демидов – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния онкодерматологии отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: demidov.lev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8562-6082

[✉]Kristina V. Orlova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: krisman03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0442-5917

Natalia N. Petenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: n.petenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5692-0223

Natalia V. Garanina – Radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: garanina.natalia.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3036-2753

Lev V. Demidov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: demidov.lev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8562-6082

Combination of encorafenib and binimetinib in the treatment of patients with *BRAF*-mutated advanced melanoma. Case report

Kristina V. Orlova✉, Natalia N. Petenko, Natalia V. Garanina, Lev V. Demidov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The need to use BRAF and MEK inhibitors in the treatment of patients with metastatic and/or unresectable *BRAF* + melanoma in certain clinical situations is beyond doubt nowadays. The medical community need more information about the new combination of targeted therapy approved in Russia, further details on the expected efficacy and tolerability, potential differences from the existing combinations.

Aim. To present of the study results and demonstration of our experience with the new generation of targeted therapy – encorafenib and binimetinib combination – in the treatment of patients with metastatic and/or inoperable *BRAF*+ melanoma.

Materials and methods. We present the clinical case of *BRAF*+ advanced melanoma patient with multiple metastases in the liver, spleen, mediastinal and abdominal lymph nodes, stomach and bones who is being treated with encorafenib and binimetinib since 2015 with the treatment efficacy and tolerability described in details, as well as the published data on the efficacy and tolerability of this combination from the pivotal phase III study COLUMBUS.

Results. High immediate and long-term efficacy, satisfactory tolerability of encorafenib and binimetinib combination are presented. Updated data on progression-free and overall survival in the COLUMBUS study confirmed the long-term efficacy of COMBO450 therapy in patients with advanced melanoma with *BRAF* V600 mutation.

Conclusion. New generation of BRAFi and MEKi combination expands options of systemic therapy for patients with metastatic and/or inoperable *BRAF*+ melanoma.

Keywords: encorafenib, binimetinib, targeted therapy, *BRAF*, metastatic melanoma, clinical case, review

For citation: Orlova KV, Petenko NN, Garanina NV, Demidov LV. Combination of encorafenib and binimetinib in the treatment of patients with *BRAF*-mutated advanced melanoma. Case report. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):21–27. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202192

ской и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600^{1,2} [8].

Новое поколение таргетной анти-BRAF терапии – комбинация энкорафениба и биниметиниба – одобрена в октябре 2022 г. на территории Российской Федерации для лечения пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*³. Какие возможности дает практикующим врачам-онкологам новая комбинация и есть ли отличия от других существующих в практике препаратов?

Энкорафениб – это высокоселективный конкурирующий с аденозинтрифосфатом ингибитор BRAF с уникальными фармакологическими свойствами, созданный для улучшения эффективности и переносимости по сравнению с другими зарегистрированными ингибиторами BRAF. В доклинических исследованиях показана высокая активность препарата в отношении мутации V600 в гене *BRAF*, с увеличением времени целевого ингибирования и уменьшением времени полувыведения из сыворотки крови, что способствует более медленному развитию резистентности и обеспечивает лучшую переносимость. Энкорафениб (LGX818) исходно разработан с учетом гипотезы более мощного ингибирования по сравнению с существующими ингибиторами BRAF для улучшения результатов лечения и увеличения продолжительности ответов³ [9, 10].

Биниметиниб – это мощный селективный аллостерический не конкурирующий с АТФ ингибитор MEK1/2 с укороченным по сравнению с другими ингибиторами MEK1/2 временем полувыведения, что при перерыве в приеме препарата обуславливает более быстрое разрешение токсических эффектов⁴ [1, 10].

На конгрессе Европейского общества клинических онкологов (European Society for Medical Oncology – ESMO) в 2021 г. были представлены 5-летние результаты регистрационного

рандомизированного клинического исследования III фазы. В ходе данного исследования сравнивали комбинацию энкорафениба и биниметиниба с монотерапией энкорафенибом или вемурафенибом у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF*.

В исследование COLUMBUS было включено 577 пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600, не получавших предшествующего лечения, или с прогрессированием заболевания после первой линии иммунотерапии. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 в группы комбинированной терапии энкорафенибом в дозе 450 мг 1 раз в сутки и биниметинибом в дозе 45 мг 2 раза в сутки (КОМБО450) или монотерапии вемурафенибом по 960 мг 2 раза в сутки (ВЕМ) или энкорафенибом по 300 мг 1 раз в сутки (ЭНКО300). Все препараты применяли перорально. Включение участников в исследование проходило с 30 декабря 2013 г. по 10 апреля 2015 г. Всего на I этапе рандомизировано 577 пациентов: КОМБО450 – 192; ЭНКО300 – 194 и ВЕМ – 191. Характеристики участников не различались между группами терапии. Во всех группах медиана продолжительности наблюдения для оценки общей выживаемости (ОВ) составила 48,8 мес.

Частота объективных ответов (ЧОО) в группе КОМБО450 составила 64,1% (95% Доверительный интервал – ДИ 56,8–70,8) по сравнению с 40,8% (95% ДИ 33,8–48,2) в группе ВЕМ и 51,5% (95% ДИ 44,3–58,8) в группе ЭНКО300. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 14,9 мес (95% ДИ 11,0–20,2) при терапии КОМБО450, 9,6 мес (95% ДИ 7,4–14,8) при ЭНКО300 и 7,3 мес (95% ДИ 5,6–7,9) при ВЕМ. Применение КОМБО450 сопровождалось увеличением ВБП по сравнению с ВЕМ (отношение рисков – ОР 0,51, 95% ДИ 0,40–0,67). Медиана ОВ в группе КОМБО450 составила 33,6 мес (95% ДИ 24,4–39,2), в группе ЭНКО300 – 23,5 мес (95% ДИ 19,6–33,6) и в груп-

¹Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. Дабрафениб. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5f3dd9f-4844-4d08-867a-4c8ffa907d58. Ссылка активна на 13.12.2022.

²Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. Вемурафениб. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=вемурафениб&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c2%2c3%2c4%2c5%2c6%2c7%2c8&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. Ссылка активна на 13.12.2022.

³Общая характеристика лекарственного препарата Брафтови. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/braftovi-88951>. Ссылка активна на 13.12.2022.

⁴Общая характеристика лекарственного препарата Мектови. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/mektovi-88953>. Ссылка активна на 13.12.2022.

Рис. 1. COLUMBUS: 5-летняя выживаемость без прогрессирования.
Fig. 1. COLUMBUS: 5-year progression-free survival.

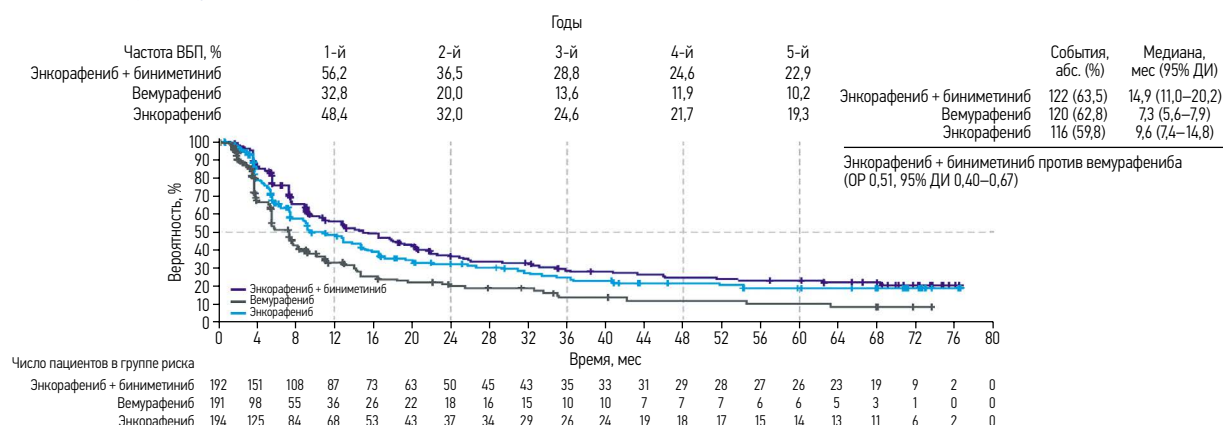
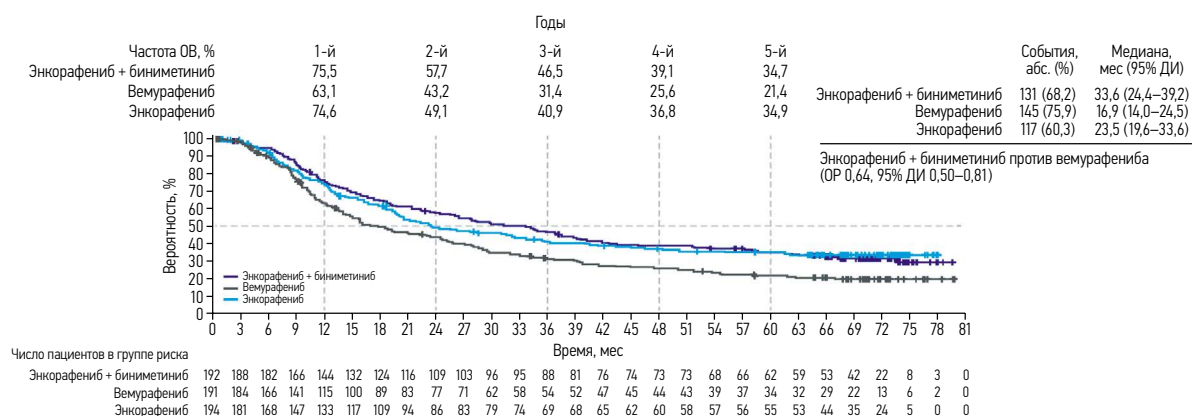


Рис. 2. COLUMBUS: 5-летняя общая выживаемость.
Fig. 2. COLUMBUS: 5-year overall survival.



пе ВЕМ – 16,9 мес (95% ДИ 14,0–24,5). Пятилетняя ОВ в группе КОМБО450 – 35% по сравнению с 21,4% в группе ВЕМ и 34,9% в группе ЭНКО300.

По сравнению с ВЕМ терапия КОМБО450 уменьшала риск смерти на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,48–0,79). Подгрупповой анализ в рамках исследования продемонстрировал преимущество группы КОМБО450 в различных популяциях пациентов. В подгруппе с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) медиана ОВ при терапии КОМБО450 не достигнута, а при ВЕМ составила 24,5 мес. Аналогично у больных с нормальным уровнем ЛДГ и поражением менее 3 органов медиана ОВ при терапии КОМБО450 не достигнута, а при терапии ВЕМ составила 28,1 мес. Медиана ОВ в подгруппе с высоким уровнем ЛДГ – 11,4 мес при терапии КОМБО450 и 9,6 мес при ВЕМ (ОР 0,93, 95% ДИ 0,62–1,39). По данным подгруппового и многофакторного регрессионного анализа с учетом предварительно определенных исходных независимых переменных, показано неизменное превосходство терапии КОМБО450 над ВЕМ. Как и ожидалось, эффект у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ более выражен, чем у пациентов с повышенным уровнем,

во всех группах – это отмечалось и в предшествующих исследованиях других ингибиторов BRAF/MEK.

Обновленные данные по ВБП и ОВ в исследовании COLUMBUS подтвердили долгосрочную эффективность терапии КОМБО450 у пациентов с распространенной меланомой с мутацией в гене BRAF V600 (рис. 1, 2) [1, 11, 12].

Во 2-й части исследования COLUMBUS дополнительно оценивали вклад биниметиниба путем сохранения той же дозы энкорафениба в комбинации (ЭНКО по 300 мг ежедневно + БИНИ по 45 мг 2 раза в сутки; КОМБО300) и в группе сравнения (только ЭНКО300). Пациентов рандомизировали в соотношении 3:1 в группу КОМБО300 или ЭНКО300. Данные из групп ЭНКО300 в частях 1+2 объединены для сравнения первичной точки эффективности – ВБП с помощью независимой заслепленной централизованной оценки. Другой анализ включал оценку ВБП для группы КОМБО300 по сравнению с группой ЭНКО300 (только часть 2), ЧОО (полных и частичных ответов – ПО и ЧО), безопасности, по данным независимой централизованной и локальной оценок.

Медиана ВБП (95% ДИ) для КОМБО300 составила 12,9 мес (10,1–

Рис. 3. ПЭТ-КТ всего тела от 09.2015.
Fig. 3. Whole body positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) dated September 2015.



14,0) по сравнению с 9,2 мес (7,4–11,0) для группы ЭНКО300 (части 1+2) и 7,4 мес (5,6–9,2) для ЭНКО300 (2-я часть). ОР для КОМБО300 – 0,77 (0,61–0,97; $p=0,029$, 2-сторонняя) по сравнению с ЭНКО300 (части 1+2) и 0,57 (0,41–0,78; $p<0,001$, 2-сторонняя) по сравнению с ЭНКО300 (2-я часть). ЧОО (ПО и ЧО), по данным централизованной/локальной оценки (%), составили 66/72, 8/11 и 58/62 для КОМБО300 и 50/56, 5/8 и 45/49 для ЭНКО300 (части

Рис. 4. КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и таза с в/в контрастированием от 10.2015.
Fig. 4. CT scan of the chest, abdomen and pelvis with IV contrast enhancement dated October 2015.



Рис. 5. Радио-изотопное сканирование костей от 10.2015.
Fig. 5. Radioisotope bone scanning dated October 2015.

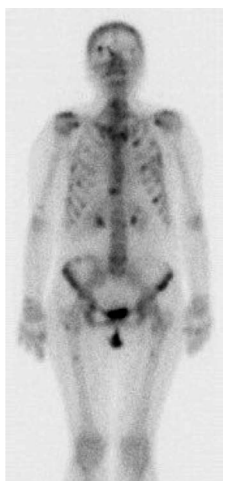


Рис. 6. ПЭТ-КТ всего тела от 10.2017 г.
Fig. 6. Whole body PET-CT dated October 2017.

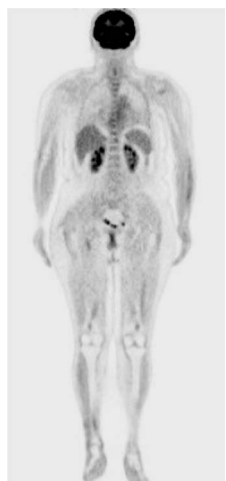
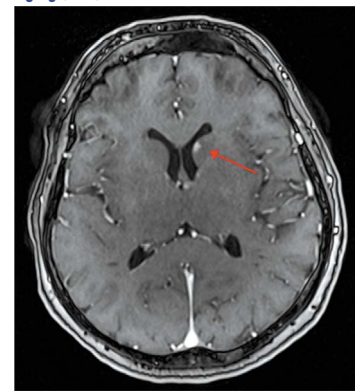


Рис. 7. МРТ головного мозга с в/в контрастированием от 03.2018 г.
Fig 7. Contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI) dated March 2018.



1+2) и 50/53, 3/3 и 47/50 для ЭНКО300 (2-я часть). Профили безопасности во 2-й части соответствовали таковым в 1-й. Таким образом, в группе КОМБО300 2-й части исследования продемонстрировано улучшение показателей ВВП, ЧОО и переносимости терапии по сравнению с группой ЭНКО300, что подтверждает вклад биниметиниба как в эффективность, так и в безопасность [12, 13].

Наиболее частыми побочными эффектами в группе комбинированной таргетной терапии энкорафенибом и биниметинибом в исследовании COLUMBUS были утомляемость, тошнота, диарея и рвота. Профиль безопасности через 5 лет соответствовал данным более ранних исследований данной комбинации. К нежелательным явлениям – НЯ (все степени тяжести), зарегистрированным у 30% пациентов и больше, относились тошнота (44,3%), диарея (38,5%), артралгия (33,3%), рвота (33,3%) и слабость (30,2%). НЯ и отклонения лабораторных показателей 3–4-й степени тяжести, зарегистрированные у 5% пациентов и больше, включали повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (9,4%), креатинфосфокиназы крови (7,8%), аланинаминотрансферазы (5,2%), артериальную гипертензию (7,3%) и анемию (5,7%).

Таким образом, мы видим несколько иной профиль НЯ комбинации энкорафениба и биниметиниба по сравнению

с двумя другими зарегистрированными комбинированными режимами таргетной терапии (более низкая частота развития пирексии по сравнению с комбинацией дабрафениба и траметиниба, 21% против 53%), кроме того, лечение энкорафенибом и биниметинибом сопровождалось меньшим количеством НЯ в виде сыпи (20% по сравнению с 42% в группе терапии вемурафенибом и кобиметинибом) и фотосенсибилизации (4% по сравнению с 35% на фоне терапии вемурафенибом и кобиметинибом) [14]. Ниже приведен клинический случай пациентки, которая продолжает получать терапию в рамках клинического исследования в отделении онкодерматологии.

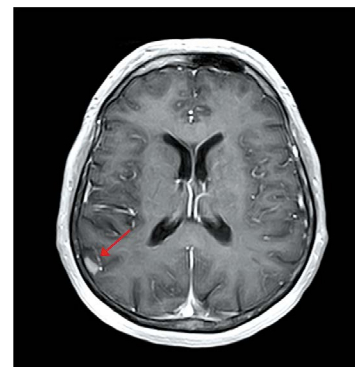
Клинический случай

Мы представляем клинический случай применения комбинированной таргетной терапии энкорафенибом и биниметинибом у пациентки с множественными отдаленными метастазами (мтс) BRAF+ меланомы без выявленного первичного очага.

Женщина, белая, возраст на момент обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – 51 год. В сентябре 2015 г. почувствовала недомогание в виде тошноты, отвращения к пище, общей слабости. Обратилась к врачу.

При эзофагогастродуоденоскопии выявлены множественные пигментные очаги на слизистой оболочке желудка. Выполнена биопсия. При гистологи-

Рис. 8. МРТ головного мозга с в/в контрастированием от 03.2022 г.
Fig. 8. Contrast-enhanced brain MRI dated March 2022.



ческом исследовании образования на слизистой оболочке расценены как метастазы пигментосодержащей меланомы. В анамнезе у пациентки – удаление пигментных образований («родинки») на коже спины без гистологического исследования несколько лет назад.

При дополнительном обследовании (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией – ПЭТ-КТ всего тела 09.2015; рис. 3) выявлены множественные метастазы в печени, селезенке, лимфоузлах средостения и брюшной полости, желудке, костях.

По данным полимеразной цепной реакции и секвенирования (выполнено в больнице X) образца ДНК

на материале биопсии мтс меланомы слизистой оболочки желудка активирующих мутаций в 15-м экзоне гена *BRAF*, предполагающих чувствительность к терапии таргетными препаратами, не выявлено. Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в сентябре 2015 г. На момент обращения возможности системной терапии диссеминированной меланомы в России ограничивались труднодоступной и дорогостоящей таргетной (дабрафениб + траметиниб, вемурафениб) и химиотерапией. В 2015 г. иммуноонкологическая терапия в России еще не была одобрена.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина предпринята попытка повторной биопсии мтс слизистой оболочки желудка с целью дополнительного молекулярно-генетического исследования на мутации в гене *C-KIT*, также для дополнительного уточнения и перепроверки назначено повторное исследование на мутацию в гене *BRAF*. По данным повторной полимеразной цепной реакции и секвенирования (выполнено в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина): в исследованном материале, в 9, 11, 13, 17, 18-м экзонах гена *C-KIT*, мутаций не обнаружено; в исследованном материале, в 15-м экзоне гена *BRAF*, обнаружена мутация p.V600E (c.1799T>A, COSM476, rs113488022).

Пациентке предложено участие во 2-й части клинического исследования COLUMBUS (CMEK162B2301; EuDRA #2013-001176-38; NCT01909453) по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии энкорафенибом (LGX818, BRAFi) и биниметинибом (MEK162, MEKi) по сравнению с энкорафенибом (LGX818, BRAFi) при меланоме с мутацией в гене *BRAF*, которое одобрено локальным этическим комитетом 26.06.2014 (одобрение «без номера» от 26.06.2014). Пациентка согласилась получать экспериментальную таргетную терапию в рамках исследования.

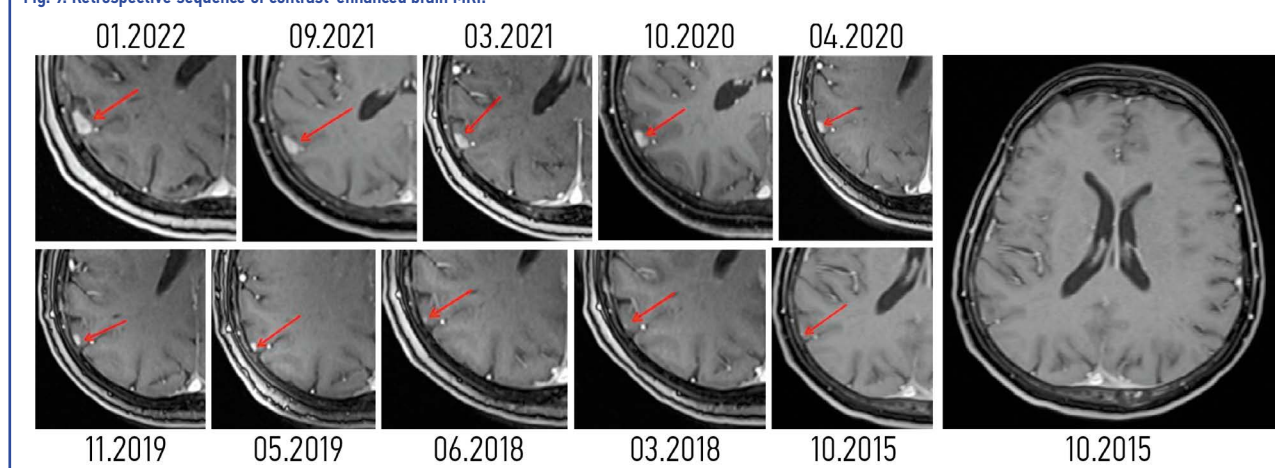
При обследовании (КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и таза с внутривенным контрастированием – в/в) подтверждено множественное метастатическое поражение печени, селезенки, лимфоузлов средостения, практически всех отделов костной системы (рис. 4, 5), при этом уровень ЛДГ оставался в норме, а общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group) соответствовало 1 за счет симптомов заболевания. Мтс в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 10.2015 не выявлены. При стадировании заболевания согласно Американскому объединенному онкологическому комитету (American Joint Committee on Cancer – AJCC) версии 7 – T_xN₀M_{1c}, IV стадия; по AJCC версии 8 – T_xN₀M_{1c}(0), IV стадия.

В октябре 2015 г. начата комбинированная таргетная терапия энкорафенибом (BRAFi) в дозе 300 мг внутрь ежедневно + биниметиниб (MEKi) по 45 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, с выраженной положительной динамикой. После 5,5 мес терапии достигнут частичный объективный ответ (сумма максимальных диаметров таргетных очагов уменьшилась на 56%, при этом максимальное уменьшение опухолевой нагрузки достигнуто после 7,5 мес (сумма максимальных диаметров снизилась на 60%). При удовлетворительной переносимости терапии в течение первых нескольких лет среди НЯ отмечалось рецидивирующее повышение уровня креатинфосфокиназы 2-й степени, связанное с исследуемой терапией, и прибавка веса 3-й степени (на 30%), не связанная с исследуемой терапией, но обусловленная нормализацией состояния и аппетита пациентки вскоре после начала таргетной терапии.

После 2 лет лечения (10.2017) для оценки метаболической активности и жизнеспособности остаточной опухоли выполнено повторное ПЭТ-КТ всего тела (рис. 6), по данным которого очагов патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено. Таким образом, зарегистрирован полный метаболический ответ.

Пациентка продолжала исследуемую терапию, когда в марте 2018 г. на МРТ головного мозга с в/в контрастированием по поводу периодически беспокоящих головных бо-

Рис. 9. МРТ головного мозга с в/в контрастированием в ретроспективной динамике.
Fig. 9. Retrospective sequence of contrast-enhanced brain MRI.



лей выявлен единичный мтс в области головки хвостатого ядра левого полушария большого мозга до 5 мм без перифокального отека (рис. 7). По всей видимости, этот очаг обнаружен случайно, поскольку такой небольшой мтс не должен вызывать симптомы, что обуславливает необходимость регулярного обследования головного мозга у пациентов с распространенной меланомой при помощи МРТ с в/в контрастированием (в процессе терапии и несмотря на достижение глубокого радиологического ответа).

В мае 2018 г. по поводу единичного мтс в головном мозге (в ФГБУ «НМИЦ радиологии») проведена стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) до суммарной очаговой дозы 24 Гр на аппарате «Кибернож». За несколько дней до СТЛТ таргетную терапию приостановили для снижения риска интракраниальных осложнений, а также в связи с дополнительной токсичностью, которая развилась накануне и заключалась в повышении уровня креатинина 1-й степени, мышечных спазмах 1-й степени тяжести, с повышением уровня миоглобина крови 1-й степени на фоне рецидивирующего повышения уровня креатинфосфокиназы 1–2-й степени, что связано с исследуемой терапией. Указанные НЯ разрешились за 9 дней после приостановки таргетной терапии. СТЛТ пациентка перенесла без дополнительной токсичности.

В связи с исключительным экстракраниальным контролем диссеминированного опухолевого процесса, несмотря на интракраниальное прогрессирование, пациентке разрешено продолжить таргетную терапию в рамках клинического исследования, со снижением дозы препаратов на 1 уровень в связи с токсичностью. Лечение продолжено со снижением дозы энкорафениба до 200 мг 1 раз в сутки и биниметиниба до 30 мг 2 раза в сутки. Среди новых НЯ – хронический блефарит, мадароз 1-й степени тяжести (которые, по всей видимости, не связаны с исследуемой терапией и обусловлены косметическими процедурами на коже лица), а также снижение памяти 1-й степени тяжести, утомляемость 1-й степени (связь с исследуемыми препаратами неясна, вероятно, не связаны).

В марте 2022 г. при плановом обследовании выявлен новый мтс в головном мозге, локализованный в правой теменной доле, размерами до 9 мм (рис. 8).

При ретроспективном пересмотре данных МРТ головного мозга отмечено, что очаг определялся и при прошлых исследованиях (рис. 9), крайне медленно увеличиваясь в динамике, характеристики МР-сигнала соответствовали ранее выявленному очагу в марте 2018 г. Этот очаг также определялся в 2015 г., до начала таргетной терапии, в виде точечного накопления контраста, которое можно было принять за сосудистую структуру (см. рис. 9).

В марте 2022 г. по поводу выявленного нового мтс в головном мозге (в ФГБУ «НМИЦ радиологии») выполнена повторная СТЛТ до суммарной очаговой дозы 24 Гр на аппарате «Кибернож». За несколько дней до и после СТЛТ таргетную

терапию приостановили для снижения риска интракраниальных осложнений.

С пациенткой обсуждались альтернативные варианты системной терапии, включая комбинированную иммунотерапию, однако, учитывая нестабильную доступность и потенциальную токсичность этого варианта, пациентка предпочла продолжать таргетную терапию. В связи с сохраняющимся экстракраниальным контролем заболевания пациентке разрешено продолжить таргетную терапию в рамках клинического исследования, которая проводится по настоящее время (март 2023 г.). Общая продолжительность комбинированной таргетной терапии энкорафенибом и биниметинибом превысила 89+ мес (7 лет и 5 мес).

Комбинированная таргетная терапия позволила добиться длительного экстракраниального и, как выяснилось, интракраниального контроля заболевания, несмотря на распространенность и объем опухолевого поражения; дополнительная СТЛТ обеспечила контроль заболевания при интракраниальном олигопрогрессировании. В настоящее время (на момент написания статьи – март 2023 г.) пациентка продолжает получать таргетную терапию энкорафенибом и биниметинибом, с регулярным контрольным обследованием. Комбинированная иммунотерапия в качестве терапии 2-й линии остается пока неустойчивой.

Повторная биопсия и молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене *BRAF* представляется целесообразными при малом объеме исследованного опухолевого материала и даже минимальных сомнениях в достоверности результатов. Регулярное обследование головного мозга при помощи МРТ головного мозга с в/в контрастированием позволяет выявить бессимптомное метастатическое поражение и своевременно и радикально контролировать его при помощи современных возможностей радиохирургии и лекарственной терапии.

Заключение

Данные клинического исследования и собственный клинический опыт демонстрируют благоприятные долгосрочные результаты терапии у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, в то время как обновленные 5-летние показатели ВВП и ОВ при использовании энкорафениба в комбинации с биниметинибом достигли 23 и 35% в общей популяции пациентов и 31 и 45% у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ соответственно при удовлетворительной переносимости [11–13]. Новое поколение BRAFi и MEKi, к которым относится комбинация энкорафениба и биниметиниба, расширяет возможности системной терапии пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF*, обладая высокой эффективностью и профилем НЯ, отличным от ранее одобренных комбинаций BRAFi и MEKi.

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

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

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

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of

the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

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

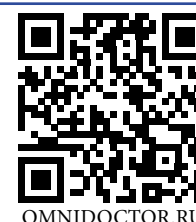
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33–44. DOI:10.1016/j.ejca.2019.11.016
2. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626–36. DOI:10.1056/NEJMoa1904059
3. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–60. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30122-X
4. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1835–44. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30934-X
5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127–37. DOI:10.1200/JCO.21.02229
6. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment». *Современная онкология*. 2022;24(4):413–25 [Orlova KV, Fedyanin M, Simanenkova KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolglolima in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413–25 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035
7. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–54. DOI:10.1038/nature00766
8. Orlova KV, Ledin EV, Zhukova NV, et al. Real-World Experience with Targeted Therapy in BRAF Mutant Advanced Melanoma Patients: Results from a Multicenter Retrospective Observational Study Advanced Melanoma in Russia (Experience) (ADMIRE). *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2529. DOI:10.3390/cancers13112529
9. Stuart DD, Li N, Poon DJ, et al. Preclinical profile of LGX818: A potent and selective RAF kinase inhibitor. *Cancer Res*. 2012;72(Suppl. 8):3790. DOI:1538-7445.AM2012-3790
10. Davis J, Wayman M. Encorafenib and Binimetinib Combination Therapy in Metastatic Melanoma. *J Adv Pract Oncol*. 2022;13(4):450–5. DOI:10.6004/jadpro.2022.13.4.7
11. Dummer R, Flaherty K, Robert C, et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):9507. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9507
12. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. 1041MO 5-year update on COLUMBUS: a randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *Ann Oncol*. 2021;32(5):S872–3. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.1426
13. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, et al. Results of COLUMBUS Part 2: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus ENCO in BRAF-mutant melanoma. *Ann Oncol*. 2017;28(5):v429–30. DOI:10.1093/annonc/mdx377.002
14. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(36):4178–88. DOI:10.1200/JCO.21.02659

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023



Иммунологическая детекция и клиническое значение поражения костного мозга при меланоме кожи

М.А. Крыловецкая^{✉1}, С.В. Чулкова^{1,2}, И.Г. Маркина¹, О.А. Чернышева¹, И.Г. Комаров¹, О.П. Колбацкая¹, Н.А. Купрышина¹, А.В. Логачев¹, И.Н. Михайлова¹, Л.В. Демидов¹, Н.Н. Тупицын¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Меланома кожи характеризуется быстрым прогрессированием и ранним метастазированием. Показано, что при различных видах злокачественных опухолей важное прогностическое значение имеют диссеминированные опухолевые клетки, которые часто обнаруживаются в костном мозге (КМ). Изучение диссеминированных опухолевых клеток при меланоме на современном этапе может являться одним из возможных дополнительных источников информации о характере болезни и потенциальных точках приложения для лекарственной терапии.

Цель. Изучить частоту обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в КМ при меланоме в зависимости от клинических и морфологических характеристик опухоли.

Материалы и методы. В исследование включены 67 больных с верифицированным диагнозом меланомы, находившихся на обследовании и получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2014 по 2019 г. Больные мужского пола составили 50,7% (n=34), больные женского пола – 49,3% (n=33). Средний возраст больных – 50,1±1,5 года. Всем пациентам выполнены морфологическое и иммунологическое исследования КМ. Морфологическое исследование КМ выполнено двумя независимыми врачами-морфологами. Диссеминированные опухолевые клетки оценивались методом проточной цитометрии среди всех ядросодержащих клеток (Syto41+) на основании экспрессии антигена HMB-45 и отсутствия экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 (FACS Canto II, США, программа Kaluza Analysis v2.1). Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.21.

Результаты. Морфологически метастатическое поражение КМ не обнаружено ни в одном случае. Методом проточной цитометрии в КМ больных меланомой диссеминированные опухолевые клетки (CD45-HMB-45+) выявлены в 62,7% (n=42) случаев. Частота поражения КМ при ранних стадиях не ниже, чем при распространенных (p=0,029). При I и II стадиях процент выявления диссеминированных опухолевых клеток составляет 60,0% (6/10) и 84,6% (11/13) соответственно, при III и IV стадиях – 44,4% (8/18) и 65,4% (17/26). В молодом возрасте частота обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в КМ оказалась выше (p=0,02). Не выявлено связи частоты поражения КМ в зависимости от BRAF-статуса.

Заключение. Установлена связь диссеминированных опухолевых клеток с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Меланома характеризуется частым поражением костного мозга, даже на ранних стадиях.

Ключевые слова: диссеминированные опухолевые клетки, меланома, костный мозг, проточная цитометрия, морфологическое исследование

Для цитирования: Крыловецкая М.А., Чулкова С.В., Маркина И.Г., Чернышева О.А., Комаров И.Г., Колбацкая О.П., Купрышина Н.А., Логачев А.В., Михайлова И.Н., Демидов Л.В., Тупицын Н.Н. Иммунологическая детекция и клиническое значение поражения костного мозга при меланоме кожи. Современная Онкология. 2023;25(1):28–34. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202090

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Крыловецкая Мария Александровна** – врач-эндоскопист эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: mariyakrilo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0868-3948

Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Маркина Ирина Геннадиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. хирургического отделения биотерапии опухолей №10 Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: irina160771@yandex.ru

Чернышева Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Комаров Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: komaroving@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3495-5521

Колбацкая Ольга Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: helgaopk69@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8493-9012

Купрышина Наталья Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: natalya-2511@yandex.ru

Логачев Андрей Владимирович – врач дневного стационара ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Andr1979l@yandex.ru

✉ **Maria A. Krylovetskaya** – Endoscopist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: mariyakrilo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0868-3948

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

Irina G. Markina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: irina160771@yandex.ru

Olga A. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Igor G. Komarov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: komaroving@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3495-5521

Olga P. Kolbatskaya – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: helgaopk69@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8493-9012

Natalya A. Kupryshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: natalya-2511@yandex.ru

Andrey V. Logachev – Daily Hospital Doctor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Andr1979l@yandex.ru

Immunological detection of bone marrow lesions in skin melanoma and its clinical significance: Observational study

Maria A. Krylovetskaya^{✉1}, Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Irina G. Markina¹, Olga A. Chernysheva¹, Igor G. Komarov¹, Olga P. Kolbatskaya¹, Natalya A. Kupryshina¹, Andrey V. Logachev¹, Irina N. Mikhaylova¹, Lev V. Demidov¹, Nikolai T. Tupitsyn¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Melanoma of the skin is characterized by a rapid progression and early metastasis. It has been shown the disseminated tumor cells, which are often found in the bone marrow, has an important prognostic value. The study of disseminated tumor cells in melanoma might be one of the possible additional sources of information about the nature of the disease and potential application points for drug therapy.

Aim. To study the frequency of detection of disseminated tumor cells in the bone marrow in melanoma, depending on the clinical and morphological characteristics of the tumor.

Materials and methods. The study included 67 patients with a verified diagnosis of melanoma who were examined and treated at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2014 to 2019 years. Male patients accounted for 50.7% (n=34), female patients 49.3% (n=33). The average age of patients: 50.1±1.6 years. Immunological and morphological examination of the bone marrow were performed. Morphological examination was performed by two independent morphologists. Disseminated tumor cells were evaluated by flow cytometry among all nucleated cells (Syto41+) based on the expression of the HMB-45 antigen and the absence of expression of the CD45 panleukocyte antigen (FACS Canto II, USA, Kaluza Analysis v2.1). Statistical data processing was performed using the IBM-SPSS Statistics v.21

Results. Morphologically bone marrow damage was not detected in any case. Disseminated tumor cells (CD45-HMB-45+) in the bone marrow of melanoma patients were detected in 62.7% (n=42) of cases by flow cytometry. The frequency of bone marrow damage in the early stages is not lower than in advanced ones (p=0.029). This is clearly seen in the enlarged analysis. The percentage of DTC detection. At stages I and II was 60.0% (6/10) and 84.6% (11/13), respectively, at stages III and IV – 44.4% (8/18) and 65.4% (17/26). In addition, the frequency of detection of disseminated tumor cells in the bone marrow was higher in young patients (p=0.02). There was no correlation between the frequency of bone marrow damage depending on BRAF status.

Conclusion. The connection of disseminated tumor cells with the clinical and morphological characteristics of the melanoma has been established. Melanoma is characterized by frequent bone marrow damage, even in the early stages, in young patients.

Keywords: disseminated tumor cells, melanoma, bone marrow, flow cytometry, morphology

For citation: Krylovetskaya MA, Chulkova SV, Markina IG, Chernysheva OA, Komarov IG, Kolbatskaya OP, Kupryshina NA, Logachev AV, Mikhaylova IN, Demidov LV, Tupitsyn NT. Immunological detection of bone marrow lesions in skin melanoma and its clinical significance: Observational study. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):28–34. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202090

Введение

Меланома – одна из злокачественных опухолей, рефрактерная к традиционной химиотерапии, обладающая высоким потенциалом местного роста, регионарного метастазирования, способностью к диссеминации по коже, множественному метастазированию [1]. Данная патология составляет 1–4% всех онкологических заболеваний. Рост заболеваемости меланомой кожи отмечен многими российскими и зарубежными исследователями – такая тенденция наблюдается повсеместно в мире [2].

Меланома кожи отличается чрезвычайным разнообразием клинической картины. Часто заболевание характеризуется быстрым прогрессированием, реже – относительно благоприятным течением с продолжительным интервалом от момента возникновения первичной опухоли до клинической манифестации метастазов [3–5].

Наиболее важным прогностическим фактором является распространенность болезни. Практически все исследователи отмечают резкое снижение уровня выживаемости при развитии метастазов у больных с меланомой кожи. Локализованную форму меланомы диагностируют примерно в 80–85% случаев, меланоме с метастазами в регионарных лимфатических узлах – в 10–15%. В 3–5% случаев выявляется первично-диссеминированная опухоль. Лимфогенный путь – главный при метастатическом прогрессировании меланомы кожи. У каждого 3-го больного, впервые обратившегося к врачу, уже имеются клинические признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [6–9].

Несмотря на то что визуальная локализация меланомы делает ее легкодоступной для диагностики, часто опухоль выявляют на распространенных стадиях. Следует отметить, что одним из перспективных направлений в настоящее время

Информация об авторах / Information about the authors

Михайлова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния хирургических методов лечения №12 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: irmikhaylova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7659-6045

Демидов Лев Вадимович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния хирургических методов лечения №12 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: demidov.lev@gmail.com

Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: nntca@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3966-128X

Irina N. Mikhaylova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: irmikhaylova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7659-6045

Lev V. Demidov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: demidov.lev@gmail.com

Nikolai N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: nntca@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3966-128X

мя является диагностика гематогенного микрометастазирования в костный мозг – КМ (диссеминированных опухолевых клеток – ДОК), что позволяет иметь более точное представление о распространенности опухолевого процесса и, следовательно, придерживаться необходимой лечебной тактики [10, 11]. ДОК могут являться единственным проявлением болезни, они считаются предвестниками метастазирования, оставаясь в течение длительного периода в покоем состоянии [12]. ДОК обнаруживаются в КМ при многих злокачественных опухолях [13–18].

Выявлен ряд особенностей, характеризующих ДОК как отдельную популяцию клеток, экспрессирующих разнообразные маркеры, отличающихся от первичной опухоли и обладающих эпигенетическими и генетическими преимуществами [19–21]. Установлено, что ДОК, колонизирующие КМ, приобретают новые биологические свойства и имеют больший метастатический потенциал. Интересно, что ДОК по своим характеристикам схожи со стволовыми опухолевыми клетками: могут экспрессировать стволовыхклеточные антигены, обладают пластичностью, способны к самоподдержанию и обратимому состоянию покоя, а также проявляют устойчивость к химиолучевому лечению [22–24].

Следует отметить, что КМ имеет хорошее кровоснабжение, а также развитую сеть мелких фенестрированных кровеносных сосудов-синусоидов. Это создает повышенную проницаемость и оптимальные условия для экстравазации опухолевых клеток в КМ в отличие от других органов [25].

Информативность исследования КМ при различных опухолях негемопоэтической природы доказана неоднократно. В многочисленных клинических исследованиях выявлена достоверная корреляция между наличием ДОК в КМ и ухудшением выживаемости больных при раке молочной железы [26], предстательной железы [16], легкого [27], толстой кишки [17], а также при злокачественных новообразованиях других локализаций. В свою очередь проблема микрометастазирования в КМ при меланоме требует дальнейшего анализа.

Основной целью данного исследования является изучение частоты обнаружения ДОК в КМ при меланоме кожи в зависимости от клинических и морфологических характеристик опухоли.

Материалы и методы

В настоящее исследование включены 67 больных с верифицированным диагнозом меланомы: мужчин – 50,7% (n=34), женщин – 49,3% (n=33). Больные находились на обследовании и получили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2018, 2019 г. Средний возраст больных составил 50,1±1,5 года. В возрасте от 20–39 лет наблюдались 14 (20,4%) больных, в возрасте 40–59 лет – 34 (50,1%) больных и в интервале 60–79 лет – 20 (29,4%) больных (рис. 1).

Первичный очаг у 7 (10,2%) был локализован в области головы и шеи, у 9 (13,4%) – в области верхних конечностей, у 20 (29,9%) больных первичная опухоль локализовалась в области нижних конечностей и в 31 (46,3%) случае – в области туловища.

До визита в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 61 больному с меланомой кожи проводилось лечение в разном объеме. В соответствии с распространенностью опухолевого процесса 51 больному выполнено хирургическое вмешательство в объеме иссечения первичного очага. Операция в комбинации с иммунотерапией проведена 9 больным.

По данным первичной документации, в исследовании преобладали больные со стадиями II (n=35; 52,2%), I (n=18; 26,9%); III стадия установлена в 8 (11,9%) случаях, а у 3 (4,5%) больных отмечена IV стадия опухолевого процесса. В 3 случаях отсутствовали данные о характеристике первичной опухоли (Тх). Размеры первичного очага в большинстве случаев соответствовали Т3 (35,8%) и Т2 (25,4%), стадия Т1 наблюдалась у 8 (11,9%) больных, Т4 – у 15 (22,4%) больных. В 80,6% случаев регионарные лимфатические узлы были интактны. Стадия N1 установлена у 5 (7,5%) больных. В равном

Рис. 1. Распределение больных с меланомой в зависимости от возраста.
Fig. 1. Distribution of patients with melanoma by age.

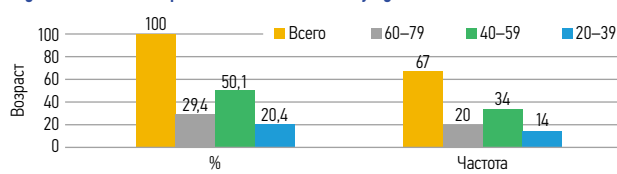
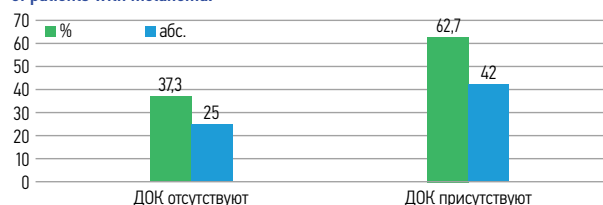


Рис. 2. Частота выявления ДОК в КМ больных с меланомой.
Fig. 2. The detection rate of disseminated tumor cells (DTC) in the bone marrow of patients with melanoma.



числе случаев установлены стадии N2 и N3: 3 (4,5%). Nx – 3,0%. Метастатическое поражение отдаленных органов (M1) выявлено в 2 (2,9%) случаях.

Однако следует отметить, что часть больных с ранними стадиями поступили на лечение в наше учреждение, уже имея прогрессирование, поэтому мы сочли целесообразным провести стадирование согласно распространенности опухолевого процесса на момент пункции КМ. Информация по данному больным представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство больных на момент исследования КМ имели распространенные стадии болезни. Данный факт подчеркивает необходимость исследования КМ у больных с меланомой. Таким образом, на момент пункции КМ представлены следующие стадии: IA – 7,4%, IB – 7,4%, IIA-C – 19,4%, IIIA-C – 27,0%, IV – 38,8%.

В лаборатории иммунологии гемопоэза клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» всем больным выполнены морфологическое и иммунологическое исследования КМ. КМ для исследования получен при пункции задней верхней ости подвздошной кости (spina iliaca posterior superior). Морфологическое исследование (миелограмма) выполнялось на 6 стеклах, окрашенных по методу Романовского. Подсчет миелограммы и поиск опухолевых клеток осуществлялись параллельно двумя независимыми экспертами-морфологами.

Иммунологическое исследование проводилось методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, напрямую меченных различными флуорохромами. Используемые в работе моноклональные антитела представлены в табл. 2.

Нативный КМ отмывали буферным раствором PBS Cell Wash (BD), осаждали. Клеточный осадок ресуспендировали, добавляли лизирующий раствор FACS Lysing Solution (BD) на 5 мин. Затем суспензию клеток отмывали, переносили в пробирки и инкубировали с моноклональными антителами 20 мин при комнатной температуре. После инкубации отмывали дважды раствором PBS. Сбор клеток проводили на 8-цветном проточном цитометре FACSCanto II (США). Оценка экспрессии антигенов выполнялась с помощью программы Kaluza Analysis v2.1 (Beckman Coulter, США). ДОК выявлялись по отсутствию экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 в сочетании с экспрессией HMB-45 (антиген клеток меланомы gp100) среди всех ядросодержащих клеток (Syto41+). Анализировали 20 млн миелокариоцитов (или все клетки образца), при этом положительными считались случаи при обнаружении не менее 1 клетки на 10 млн миелокариоцитов. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.21. Осуществляли анализ корреляций по Пирсону или Спирмену, под-

Таблица 1. Распространенность опухолевого процесса на момент исследования КМ у больных с меланомой
Table 1. The prevalence of the tumor at the time of bone marrow examination in patients with melanoma

Пациент №	Исходная стадия	Дата исследования КМ	Стадия на момент исследования	Локализация метастазов
1	2	02.10.2018	4	**
2	1	03.06.2019	1B	*
3	3	01.04.2019	3C	*
4	1	01.03.2019	3B	*
5	2	23.04.2019	2B	
6	н/д	25.09.2019	4	**
7	2	26.02.2019	4	**
8	2	28.01.2019	2A	
9	3	05.12.2018	3C	*
10	2	20.02.2019	4	**
11	2	30.01.2019	3C	*
12	1	17.12.2018	1A	
13	1	25.06.2019	4	**
14	2	06.05.2019	4	**
15	2	09.04.2019	2C	
16	3	07.02.2019	3C	*
17	2	18.07.2018	4	**
18	1	08.09.2019	4	**
19	3	22.01.2019	3C	*
20	2	12.12.2018	3C	*
21	3	06.12.2018	3C	*
22	1	17.01.2019	1B	
23	2	18.03.2019	4	*
24	2	12.02.2019	2B	
25	4	05.03.2019	4	**
26	2	04.03.2019	2A	
27	1	13.05.2019	1B	
28	1	19.07.2018	1A	
29	3	28.02.2019	4	*
30	2	16.07.2018	3C	*
31	2	19.12.2018	4	**
32	1	19.02.2019	4	**
33	1	16.07.2018	4	**
34	1	21.03.2019	1A	
35	4	26.02.2019	4	**
36	н/д	08.10.2018	4	**
37	3	20.09.2018	4	**
38	1	10.04.2019	1A	**
39	2	09.10.2018	2C	
40	1	06.12.2018	1B	
41	3	21.05.2019	3C	***
42	1	29.04.2019	3B	*
43	2	18.02.2019	2C	
44	2	10.12.2018	4	***
45	2	04.12.2018	4	**
46	1	10.04.2019	3B	*
47	2	27.05.2019	4	**

Таблица 1. Распространенность опухолевого процесса на момент исследования КМ у больных с меланомой. Окончание
Table 1. The prevalence of the tumor at the time of bone marrow examination in patients with melanoma. The ending

Пациент №	Исходная стадия	Дата исследования КМ	Стадия на момент исследования	Локализация метастазов
48	2	04.12.2018	2B	
49	2	11.03.2019	4	**
50	2	11.02.2019	4	**
51	2	02.07.2019	2B	
52	2	18.12.2018	2A	
53	н/д	14.01.2020	4	*
54	1	15.10.2018	3B	*
55	2	11.10.2018	3C	*
56	2	19.06.2019	4	**
57	2	02.10.2018	2C	
58	2	29.07.2019	3C	*
59	2	04.10.2018	3C	*
59	2	04.10.2018	3C	*
60	1	16.04.2019	1B	
61	3	03.04.2019	3C	*
62	3	19.03.2019	3A	
63	1	16.04.2019	1A	
64	2	24.12.2018	4	**
65	2	21.01.2019	4	**
66	2	20.05.2019	2A	
67	2	26.06.2019	2A	

*Лимфогенные метастазы, **гематогенные метастазы (головной мозг, печень, кости), ***метастазы в мягкие ткани.

Таблица 2. Использованные в работе моноклональные антитела
Table 2. Monoclonal antibodies

Антитело	Флуоресцентная метка	Производитель
CD45	V500-A, V450, PerCP	Becton Dickinson, США
HMB-45	APC-A	Santa Cruz, Biotechnology, Dallas, Tx, USA
Syto41	APCH7	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA

счет распределения частот по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и χ^2 по Пирсону). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Первым этапом выполнялось морфологическое исследование КМ. При микроскопии препаратов КМ метастатическое поражение не обнаружено ни в одном случае. Следующим этапом проводилось иммунофенотипирование КМ с использованием проточной цитометрии. На основании экспрессии HMB-45 и отсутствия экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 в КМ больных с меланомой ДОК выявлены в 62,7% (n=42) случаев. Результаты приведены на рис. 2.

Пример выявления ДОК приведен на рис. 3. На цитограмме А по оси Y представлен маркер HMB-45, по оси абсцисс – экспрессия панлейкоцитарного антигена CD45. Клетки с фенотипом HMB-45+ CD45- определяются в гейте В. На цитограмме Б по оси Y представлен параметр бокового светорассеяния SSC, по оси абсцисс – экспрессия панлейкоцитарного антигена CD45. ДОК меланомы отличаются высокими характеристиками бокового светорассеяния, не экспрессируют антиген CD45.

Связи частоты поражения КМ с полом не выявлено. Установлено, что частота ДОК-положительных случаев выше в груп-

пе пациентов молодого возраста (20–39 лет): 92,9% ($n=13$; $p=0,02$), что представлено в табл. 3.

Изучение поражения КМ в зависимости от локализации первичного очага показало, что частота выявления ДОК выше, если опухоли находятся в области верхних конечностей или в области туловища: 100 и 77,8% соответственно ($p=0,024$); рис. 4. Результаты анализа представляются любопытными, и стоит обратить на них внимание. Возможно, дальнейшее исследование по мере накопления материала позволит расширить представления об особенностях метастазирования изучаемой опухоли.

Как мы указали выше, на момент пункции КМ у части больных установлено прогрессирование меланомы. Важным являлось изучить частоту поражения КМ в зависимости от стадии опухолевого процесса, учитывая эти данные. Результаты анализа представлены в табл. 4. Как видно из нее, ДОК в КМ выявлялись на всех стадиях меланомы. Обращает внимание, что частота поражения КМ при ранних стадиях не ниже, чем при распространенных ($p=0,029$). Это хорошо видно при укрупненном анализе, что представлено на рис. 5.

Представленные данные демонстрируют, что при I и II стадиях процент выявления ДОК составляет 60,0% (6/10) и 84,6% (11/13) соответственно, при III и IV стадиях – 44,4% (8/18) и 65,4% (17/26). Вместе с тем статистически значимого различия не достигнуто. Тем не менее на это стоит обратить внимание, поскольку частота поражения КМ при стадии I–II меланомы довольно высокая. Такое раннее событие гематогенной диссеминации, как мы предполагаем, может свидетельствовать о более агрессивном злокачественном потенциале меланомы в фазе начального роста, что, по мнению других исследователей, может быть продиктовано особой популяцией стволовых опухолевых клеток [28, 29]. Они способны к стимулированию роста и метастазирования опухолей, тогда как большинство опухолевых клеток имеют ограниченный пролиферативный потенциал [30].

Поскольку у части больных на момент пункции КМ установлено прогрессирование меланомы, то факт поражения КМ в таких случаях вполне ожидаем, и мы видим, что при IV стадии оно выявлено у 65,4% больных. Вместе с тем следует принять во внимание следующее. Во-первых, мы не располагаем данными о состоянии КМ на момент первичной постановки диагноза у этих больных. Во-вторых, хорошо известен факт персистенции ДОК в КМ на ранних стадиях, что показано при целом ряде злокачественных опухолей [10–18]. Также известно, что они имеют биологические характеристики, отличающие их от первичной опухоли, могут поступать в циркуляторное русло и метастатически поражать отдаленные органы [12, 26].

Известно, что частота мутаций в гене *BRAF* при меланоме кожи, по данным разных исследователей, варьирует от 50 до 80%. Так, во всероссийском молекулярно-эпидемиологическом исследовании меланомы соматические мутации *BRAF* выявлены в 64% первичных опухолей [31]. При этом с наибольшей распространенностью мутации *BRAF* отмечены среди пациентов молодого и среднего возраста [31].

В 49 случаях мы располагали данными *BRAF*-статуса пациентов. Мы решили сравнить частоту выявления ДОК у таких больных. Анализ частоты выявления ДОК в КМ в зависимости от *BRAF*-статуса не установил значимых различий. При отсутствии или наличии мутаций целевого гена процент позитивных случаев ДОК оказался в равной степени высоким (табл. 5). Однако следует отметить, что позитивные случаи *BRAF* характеризовались более высокой частотой поражения КМ (78,6% против 61,9%). Последнее подчеркивает высокий метастатический потенциал меланомы кожи *BRAF*+

Резюмируя результаты проведенного анализа взаимосвязи ДОК-статуса с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, следует обратить внимание, что поражение КМ при меланоме выявляется в 62,7% случаев, при этом даже у больных с локализованным опухолевым процессом.

Рис. 3. Детекция ДОК в КМ больных с меланомой кожи методом проточной цитометрии.
Fig. 3. Detection of DTC in the bone marrow of patients with skin melanoma using flow cytometry.

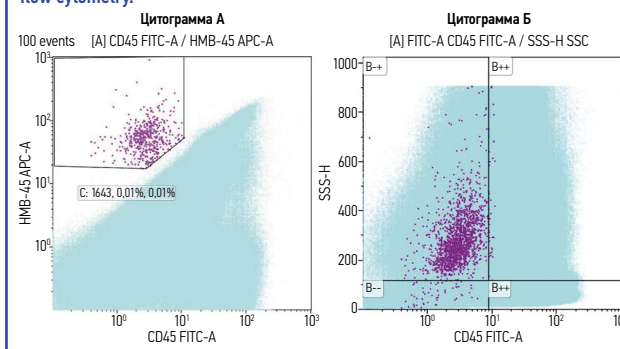
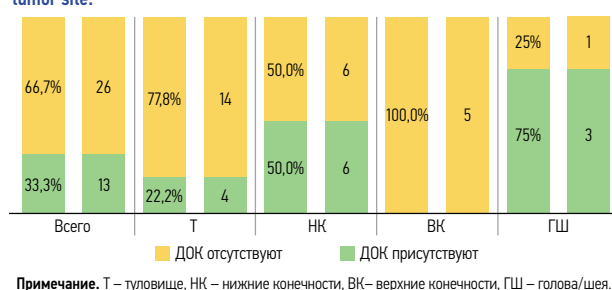
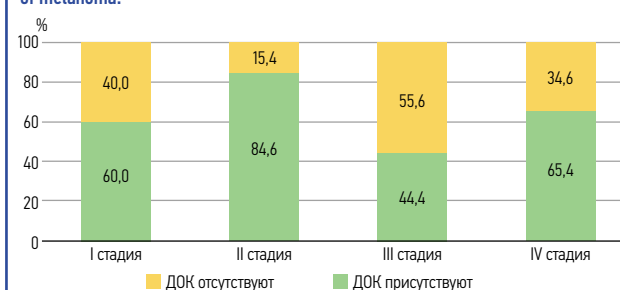


Рис. 4. Частота выявления ДОК в КМ в зависимости от локализации первичного очага.
Fig. 4. The detection rate of DTC in the bone marrow depending on the primary tumor site.



Примечание. Т – туловище, НК – нижние конечности, ВК – верхние конечности, ГШ – голова/шея.

Рис. 5. Частота поражения КМ при ранних и распространенных стадиях меланомы.
Fig. 5. Bone marrow involvement rate in the early and advanced stages of melanoma.



Результаты изучения частоты поражения КМ при других видах злокачественных опухолей демонстрируют, что метастазы в КМ – событие частое, и ранние стадии не являются исключением. Это показано при раке молочной железы, раке легкого, раке предстательной железы, раке желудка, раке яичников [10–18].

Интересным является факт взаимосвязи частоты поражения КМ и локализации первичного очага, установленный в данном исследовании. Необходимо отметить, что в молодом возрасте при малых размерах опухоли гематогенная диссеминация также отмечена. Последнее может отражать агрессивность опухоли именно на начальных этапах ее развития. Полагаем, что дальнейшее накопление материала позволит в большей когорте больных более детально изучить связь между интересующими признаками. Не менее важно подчеркнуть, что некоторые больные, у которых в КМ обнаружены ДОК, ранее получали лекарственное лечение. На наш взгляд, этот факт дополнительно свидетельствует, что опухолевые клетки, персистирующие в КМ, отличаются своими биологическими свойствами, проявляя устойчивость к лекарственной терапии. Таким образом, встает вопрос о дальнейших исследованиях, направленных на поиск возможно-

Таблица 3. Частота выявления ДОК в КМ в зависимости от возраста
Table 3. The detection rate of DTC in the bone marrow depending on age

Возраст, лет		ДОК		Всего
		отсутствуют	присутствуют	
20–39	Абс.	1	13	15
	%	7,1	92,9	100,0
40–59	Абс.	15	18	31
	%	45,5	54,5	100,0
60–79	Абс.	9	11	21
	%	45,0	55,0	100,0
Всего	Абс.	25	42	67
	%	37,3	62,7	100,0

Таблица 4. Частота выявления ДОК в КМ в зависимости от стадии меланомы
Table 4. The detection rate of DTC in the bone marrow depending on the melanoma stage

Стадия		ДОК		Всего
		отсутствуют	присутствуют	
IA	Абс.	3	2	5
	%	60,0	40,0	100,0
IB	Абс.	1	4	5
	%	20,0	80,0	100,0
IIA	Абс.	0	5	5
	%	0,0	100,0	100,0
IIB	Абс.	2	2	4
	%	50,0	50,0	100,0
IIC	Абс.	0	4	4
	%	0,0	100,0	100,0
IIIA	Абс.	0	1	1
	%	0,0	100,0	100,0
IIIB	Абс.	1	3	4
	%	25,0	75,0	100,0
IIIC	Абс.	9	4	13
	%	69,2	30,8	100,0
IV	Абс.	9	17	26
	%	34,6	65,4	100,0
Всего	Абс.	25	42	67
	%	37,3	62,7	100,0

сти эрадикации этих клеток. Это представляет собой особую и чрезвычайно сложную область не только иммунологических, но и молекулярно-генетических исследований.

Таким образом, определение ДОК в КМ при меланоме имеет важное значение, и данный метод, возможно, следует рассмотреть как дополнительный инструмент для уточнения распространенности опухолевого процесса, что в конечном итоге может влиять на лечебную тактику.

Таблица 5. Частота выявления ДОК в КМ в зависимости от статуса BRAF
Table 5. The detection rate of DTC in the bone marrow depending on the BRAF status

Статус BRAF			ДОК	Всего
BRAF	Нет мутации	Абс.	13	21
		%	61,9	100,0
	Есть мутация	Абс.	22	28
		%	78,6	100,0
$p=0,203$		Абс.	35	49
		%	71,4	100,0

Заключение

В данной работе проанализированы частота ДОК у больных с меланомой кожи, взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Методом проточной цитометрии в КМ больных с меланомой ДОК выявлены в 62,7% случаев. Установлено, что поражение КМ наблюдается в том числе на начальных стадиях меланомы, при небольших размерах опухоли. Кроме того, в молодом возрасте частота обнаружения ДОК в КМ оказалась выше. Изложенные факты представляются интересными и требуют дальнейшего изучения с целью оценки прогностической значимости ДОК при меланоме и совершенствования подходов лекарственной терапии.

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. М.А. Крыловская – написание текста рукописи, перевод, оформление рукописи; С.В. Чулкова – получение и анализ данных, написание текста рукописи, оформление рукописи; О.П. Колбацкая, Н.А. Купрышина, О.А. Чернышева – получение данных; И.Г. Маркина, И.Н. Михайлова, А.В. Логачев – получение и анализ данных; И.Г. Комаров, Л.В. Демидов, Н.Н. Тупицын – дизайн исследования, анализ данных, анализ рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. MA Krylovetskaya – manuscript writing, translation, manuscript design; SV Chulkova – data acquisition and analysis, manuscript writing, manuscript design; OP Kolbatskaya, NA Kupryshina, OA Chernysheva – data acquisition; IG Markina, IN Mikhaylova, AV Logachev – data acquisition and analysis; IG – Komarov, LV – Demidov, NN – Tupitsyn – study design, data analysis, 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.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Блинов Н.Н., Константинова М.М. Меланома кожи. Факторы риска и прогноза. *Oncotrends*. 2004;4:2-4 [Blinov NN, Konstantinova MM. Melanoma kozhi. Faktory riska i prognoza. *Oncotrends*. 2004;4:2-4 (in Russian)].
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. О.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2019 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaiemost' i smertnost'). Pod red. OV Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU NMITS Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
- Анисимов В.В. Содержание понятия «местный рецидив» после хирургического лечения злокачественной меланомы кожи. *Вопросы онкологии*. 1985;31(1):32-7 [Anisimov VV. Soderzhanie ponyatiia "mestnyi retsidiv" posle khirurgicheskogo lecheniia zlokachestvennoi melanomy kozhi. *Voprosy onkologii*. 1985;31(1):32-7 (in Russian)].
- Фрадкий С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Минск: Беларусь, 2000 [Fradkiy SZ, Zalutskiy IV. Melanoma kozhi. Minsk: Belarus', 2000 (in Russian)].
- Nambiar S, Mirmohammadsadeh A, Doroudi R, et al. Signaling networks in cutaneous melanoma metastasis identified by complementary DNA microarrays. *Arch Dermatol*. 2005;141(2):165-73.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3635-48.
- Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, et al. An analysis of prognostic factors in 8,500 patients with cutaneous melanoma. Eds CM Balch, AN Houghton, GW Milton, et al. *Cutaneous Melanoma*, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992; p. 165.
- MacKie RM. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer*. 1998;34(Suppl. 3):S3-6.
- Nambisan N. Early metastatic patterns and survival in malignant melanoma. *J Surg Oncol*. 1987;34(4):248-52.
- Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(8):793-802. DOI:10.1056/NEJMoa050434
- Alix-Panabières C, Muller V, Pantel K. Current status in human breast cancer micrometastasis. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(6):558-63. DOI:10.1097/CCO.0b013e3282f0ad79
- Тупицын Н.Н. Костный мозг онкологического больного: стадирование опухолей, гемопоэз, иммунная система. *Иммунология гемопоэза*. 2018;16(2):10-54 [Tupitsyn NN. Kostnyi mozg onkologicheskogo bol'nogo: stadirovaniye opukholei, gemopoez, immunnaya sistema. *Immunologiya gemopoeza*. 2018;16(2):10-54 (in Russian)].
- Тупицын Н.Н. Циркулирующие и диссеминированные раковые клетки при раке молочной железы и раке яичников. *Онкогинекология*. 2013;1:12-8 [Tupitsyn NN. Circulating and disseminated tumor cells in breast cancer and ovarian cancer. *Onkoginekologiya*. 2013;1:12-8 (in Russian)].
- Бесова Н.С., Обаревич Е.С., Давыдов М.М., и др. Прогностическое значение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных диссеминированным раком желудка до начала противоопухолевой терапии. *Фарматека*. 2017;17(350):62-6 [Besova NS, Obarevich YeS, Davydov MM, et al. Prognosticheskoe znachenie disseminirovannykh opukholevykh kletok v kostnom mozge bol'nykh disseminirovannym rakom zheludka do nachala protivopukholevoi terapii. *Farmateka*. 2017;17(350):62-6 (in Russian)].
- 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, Bezno OA, Dudina IA, et al. Disseminated tumor cells in patients with luminal breast cancer. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2018;17(1):53-7 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
- Lilleby W, Stensvold A, Mills IG, Nesland JM. Disseminated tumor cells and their prognostic significance in nonmetastatic prostate cancer patients. *Int J Cancer*. 2013;133(1):149-55.
- Flatmark K, Borgen E, Nesland JM, et al. Disseminated tumour cells as a prognostic biomarker in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1434-9.
- Чулкова С.В., Тупицын Н.Н., Джуманазаров Т.М., и др. Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных немелкоклеточным раком легкого. *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;19(3):29-37 [Chulkova SV, Tupitsyn NN, Djumanazarov TM, et al. Detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2020;19(3):29-37 (in Russian)].
- Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Гематогенное метастазирование опухолей: ключевые моменты и эволюционирующие парадигмы. *Иммунология гемопоэза*. 2018;6(1):109-32 [Markina IG, Tupitsyn NN, Mikhailova IN, Demidov LV. Gematogennoye metastazirovaniye opukholei: kluchevye momenty i evoliutsioniruiushchie paradigmy. *Immunologiya gemopoeza*. 2018;6(1):109-32 (in Russian)].
- Bartkowiak K, Effenberger KE, Harder S, et al. Discovery of a novel unfolded protein response phenotype of cancer stem/progenitor cells from the bone marrow of breast cancer patients. *J Proteome Res*. 2010;9(6):3158-68.
- Chernysheva O, Markina I, Demidov L, et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells*. 2019;8(6):627. DOI:10.3390/cells8060627
- Чулкова С.В., Чернышева О.А., Маркина И.Г., и др. Стволовые опухолевые клетки меланомы. Поражение костного мозга. Обзор и представление собственных данных. *Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии*. 2019;19(4):182-97 [Chulkova SV, Chernysheva OA, Markina IG, et al. Stem tumor cells of melanoma. Bone marrow involvement. Review and own data. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii*. 2019;19(4):182-97 (in Russian)].
- Sai B, Xiang J. Disseminated tumour cells in bone marrow are the source of cancer relapse after therapy. *J Cell Mol Med*. 2018;22(12):5776-86.
- Чулкова С.В., Маркина И.Н., Антипова А.С., и др. Роль опухолевых стволовых клеток в прогнозе и канцерогенезе меланомы. *Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России*. 2018;18(4):100-16 [Chulkova SV, Markina IG, Antipova AS, et al. The role of stem tumor cells in carcinogenesis and the forecast of melanoma. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii Minzdrava Rossii*. 2018;18(4):100-16 (in Russian)].
- Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):274-84.
- Janni W, Vogl FD, Wiedswang G, et al. Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse – a European pooled analysis. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2967-76.
- Pantel K, Izbicki J, Passlick B, et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *Lancet*. 1996;347(9002):649-53.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013
- Schatton T, Frank MH. Cancer stem cells and human malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008;21(1):39-55. DOI:10.1111/j.1755-148X.2007.00427.x
- Wang Z, Ouyang G. Periostin: a bridge between cancer stem cells and their metastatic niche. *Cells Stem Cells*. 2012;10(2):111-2. DOI:10.1016/j.stem.2012.01.002
- Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии*. 2014;76(3):65-73 [Frank GA, Zavalishina LE, Kekeeva TV, et al. First Russian nationwide molecular epidemiological study for melanoma: results of BRAF mutation analysis. *Arkhiv Patologii*. 2014;76(3):65-73 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику

И.В. Колядина✉

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

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

Аннотация

Проведен анализ исследований, представленных на конференции SABCS 2022 по лечению рака молочной железы (РМЖ); выделены 16 наиболее интересных и значимых работ, которые доложены на устных или постерных сессиях. Представлены данные крупных рандомизированных и популяционных исследований, включая TAM-01 (роль адъювантной терапии тамоксифеном в дозе 5 мг при раке in situ), шесть исследований по хирургическому лечению раннего РМЖ, в том числе метаанализ по оценке влияния объема операции на показатели общей выживаемости, сравнение результатов таргетной лимфодиссекции и биопсии сигнальных лимфоузлов у больных после неoadъювантной системной терапии, анализ частоты локальных рецидивов после органосохраняющего лечения у больных мультицентричным РМЖ, а также влияние носительства патогенных вариантов мутаций генов *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* на возникновение рака контрлатеральной молочной железы. Среди исследований по лекарственной терапии представлены 10-летние результаты APT trial, PEONY trial, результаты анализа TMC по различной роли добавления карбоплатина в режимы неoadъювантной химиотерапии у больных тройным негативным РМЖ моложе и старше 50 лет, рандомизированных клинических исследований по эскалации адъювантной эндокринотерапии в группах высокого риска рецидива (MonarchE и SWOG S1207), а также новые данные по когнитивной дисфункции после химиотерапии у больных в исследовании RxPONDER trial. Также заслуживают внимания анализы по лечению больных в особых клинических ситуациях: первые результаты исследования POSITIVE trial – оценка онкологических и акушерских исходов прерывания адъювантной эндокринотерапии с целью наступления беременности, анализ смертности мужчин с РМЖ за последние 20 лет, а также анализ влияния метилмалоновой кислоты на старческую слабость у больных ранним РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, конференция SABCS 2022, рак in situ, хирургическое лечение, таргетная лимфодиссекция, биопсия сигнального лимфоузла, адъювантная лекарственная терапия, неoadъювантная химиотерапия, осложнения химиотерапии, прерывание адъювантной эндокринотерапии с целью наступления беременности, рак молочной железы у мужчин, рак молочной железы у больных пожилого возраста

Для цитирования: Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. Современная Онкология. 2023;25(1):35–45. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: A review

Irina V. Kolyadina✉

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

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

Abstract

A review of the studies presented at the SABCS 2022 conference on the treatment of breast cancer (BC) has been carried out; 16 of the most exciting and significant works reported at oral or poster sessions have been identified. Data from large randomized and population-based studies were presented, including TAM-01 (the role of adjuvant therapy with 5 mg tamoxifen for in situ cancer), six studies on the surgical treatment of early breast cancer, including a meta-analysis to assess the effect of surgery extent on overall survival, a comparison of the results of targeted lymph node dissection and biopsy of sentinel lymph nodes in patients after neoadjuvant systemic therapy, an analysis of the local relapse rate after breast-conserving surgery in patients with multicentric breast cancer, as well as the effect of carrier status of pathogenic variants of mutations in the *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *PALB2* genes on the occurrence of cancer of the contralateral breast. Among the systemic therapy studies, the 10-years results of APT trial, Peony trial were presented, as well as the results of the TMC analysis on the various roles of carboplatin addition in neoadjuvant chemotherapy regimens in patients younger and older than 50 years with triple-negative breast cancer, randomized clinical studies on the escalation of adjuvant endocrine therapy in high relapse risk groups (MonarchE and SWOG S1207), as well as new data on cognitive dysfunction after chemotherapy in patients in the RxPONDER trial. Also noteworthy are the reviews of treatment in special clinical situations: the first results of the POSITIVE trial (an assessment of the oncological and obstetric outcomes of interruption of adjuvant endocrine therapy for conception), an analysis of the mortality of males with breast cancer over the past 20 years, as well as an analysis of the methylmalonic acid effect on senile weakness in patients with early breast cancer.

Keywords: breast cancer, SABCS 2022 conference, in situ cancer, surgical treatment, targeted lymph node dissection, sentinel lymph node biopsy, adjuvant drug therapy, neoadjuvant chemotherapy, complications of chemotherapy, interruption of adjuvant endocrine therapy for conception, breast cancer in males, breast cancer in elderly patients

For citation: Kolyadina I.V. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):35–45. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053

Информация об авторе / Information about the author

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

В декабре 2022 г. в США, в Сан-Антонио, состоялась ежегодная международная конференция SABCS, посвященная вопросам диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ). Конференция оказалась наполнена многочисленными и неординарными исследованиями, многие из которых заслуживают особого внимания онкологов всего мира прежде всего ввиду большой значимости полученных результатов, которые могут изменить нашу клиническую практику. Среди исследований по раннему РМЖ следует отметить ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ) и крупных объединенных анализов, касающихся лечебных подходов при карциноме in situ, хирургическому и лекарственному лечению РМЖ, а также работы по «особым» клиническим ситуациям, представленным впервые в 2022 г.

Новости в лечении рака in situ

Вопросам лечения рака in situ посвящено крупное итальянское РКИ III фазы TAM 01 с включением 500 женщин моложе 75 лет из 14 центров Италии, которые имели протоковый рак in situ (DCIS) в 70% случаев, дольковый рак in situ в 10% или атипическую протоковую гиперплазию в 20%, после перенесенного хирургического лечения рандомизированы в 2 группы:

1) группу терапии тамоксифеном в дозе 5 мг/сут (Babutam) в течение 3 лет;

2) группу плацебо [1].

Следует отметить, что 61% пациенток в каждой группе перенесли еще адъювантную лучевую терапию (ЛТ). При медиане наблюдения за пациентами 9,7 года терапия тамоксифеном в дозе 5 мг в течение 3 лет показала значимые преимущества в виде снижения риска развития инвазивного рака и DCIS в ипсилатеральной и контралатеральной молочной железе на 42% ($p=0,028$); рис. 1, а. Среди пациенток с DCIS различия оказались еще более значимыми, снижение риска развития РМЖ достигло 50% ($p=0,02$); рис. 1, б. Следует обратить внимание, что эффект от 3 лет терапии тамоксифеном в дозе 5 мг/сут продолжал нарастать после окончания терапии вплоть до 10-летнего периода наблюдения. При этом терапия тамоксифеном в дозе 5 мг/сут не утяжеляла профиль безопасности лечения: отмечен всего 1 случай развития рака эндометрия, а случаи развития тромбозов и костных переломов оказались единичны и идентичны в группе Babutam и плацебо [1].

Авторы делают резонный вывод, что прием тамоксифена в дозе 5 мг/сут в течение 3 лет может стать эффективной и безопасной терапией выбора для пациенток с DCIS, LCIS и атипической гиперплазией [1].

Новости в хирургическом лечении раннего РМЖ

Вопросам хирургического лечения посвящено шесть ярких и обсуждаемых сообщений, представленных на конференции SABCS 2022 [2–7]. Одним из них является крупнейший метаанализ с включением 37 современных

исследований, опубликованных в 2002–2021 гг., по оценке влияния объема операции на общую выживаемость (ОВ) при раннем РМЖ I–III стадий [2]. В данный метаанализ включены рекордное число пациентов – 1,3 млн (более 700 тыс. перенесли органосохраняющее лечение – ОСЛ с ЛТ и более 500 тыс. – мастэктомия). Следует отметить, что в данный метаанализ не включались исследования по оценке роли операции после неоадъювантной химиотерапии (НАХТ); оценивалось только прогностическое значение хирургического лечения, выполненного up front. Авторы показали значимое преимущество выполнения ОСЛ с ЛТ перед мастэктомией ± ЛТ в общей популяции пациентов (снижение риска смерти на 28%; $p<0,001$); рис. 2, а также у больных тройным негативным РМЖ (снижение риска смерти на 24%; $p<0,001$).

При этом ОСЛ с ЛТ имело еще больший бенефит по сравнению с мастэктомией без ЛТ (снижение риска смерти на 31%; $p<0,001$); позитивный тренд органосохраняющей операции также отмечен отдельно для больных моложе 50 лет – снижение риска смерти на 12% ($p=0,07$) [2].

Рис. 2. Метаанализ 37 исследований по оценке влияния объема операции на ОВ у больных РМЖ I–III стадий [2].
Fig. 2. A meta-analysis of 37 studies evaluating the effect of surgery extent on overall survival (OS) in patients with stage I–III BC [2].

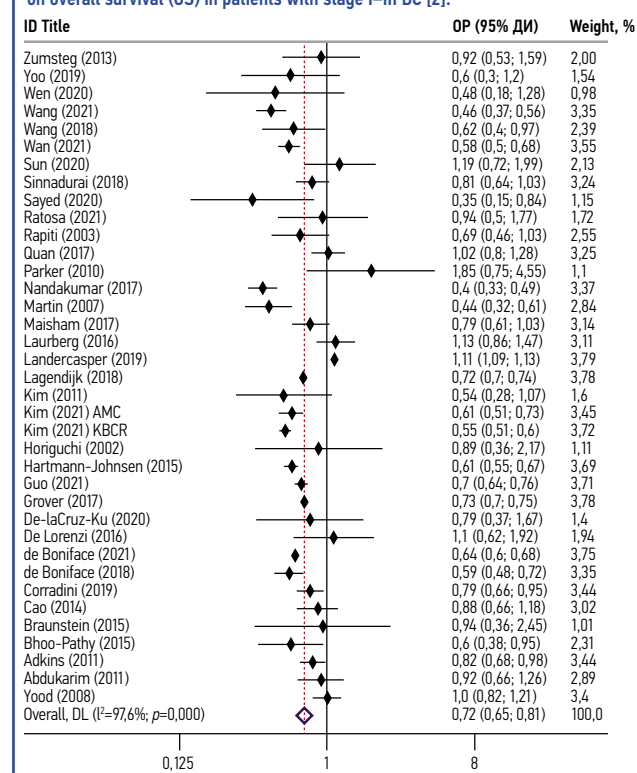


Рис. 1. Частота развития РМЖ (инвазивного и DCIS) в общей группе (а) и у больных с DCIS (б) в исследовании TAM 01 [1].

Fig. 1. The incidence of breast cancer – BC (invasive and DCIS) in the overall group (a) and patients with DCIS (b) in the TAM 01 study [1].

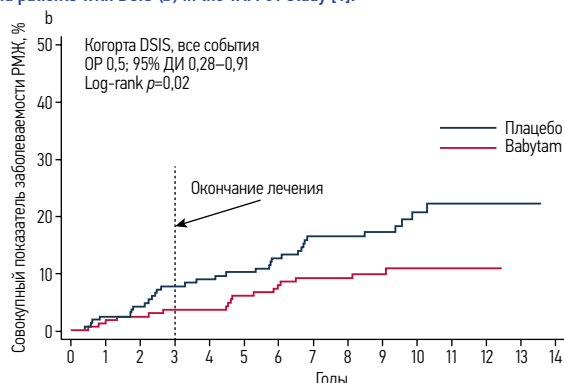
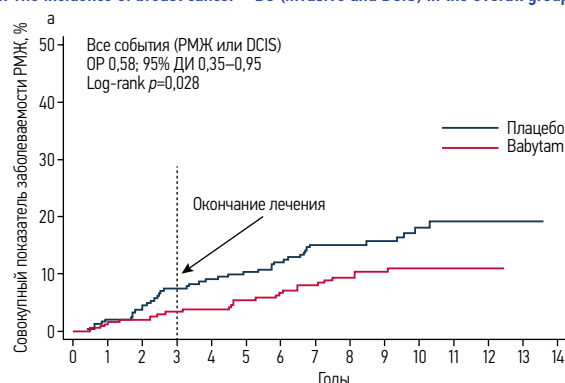


Рис. 3. Влияние объема операции на показатели БРВ (а) и ОВ (б) у больных тройным негативным РМЖ после НАХТ в объединенном анализе GBG [3].
Fig. 3. The effect of the surgery extent on the relapse-free survival – RFS (a) and OS (b) in patients with triple-negative BC after neoadjuvant chemotherapy (NACT) in a GBG combined analysis [3].

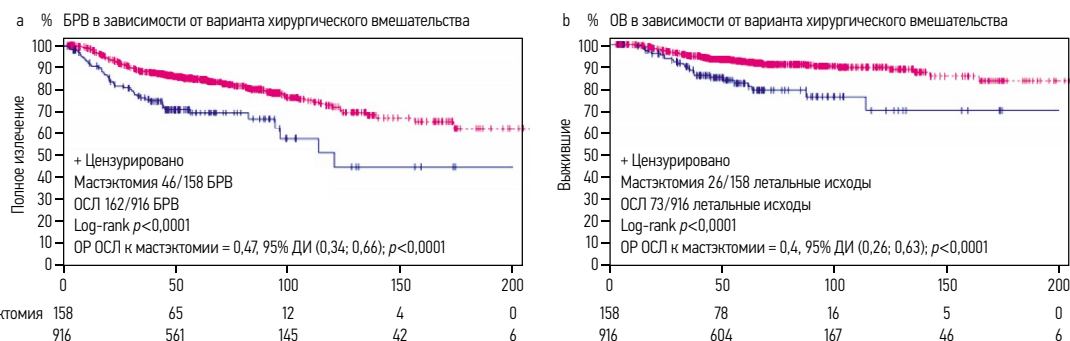


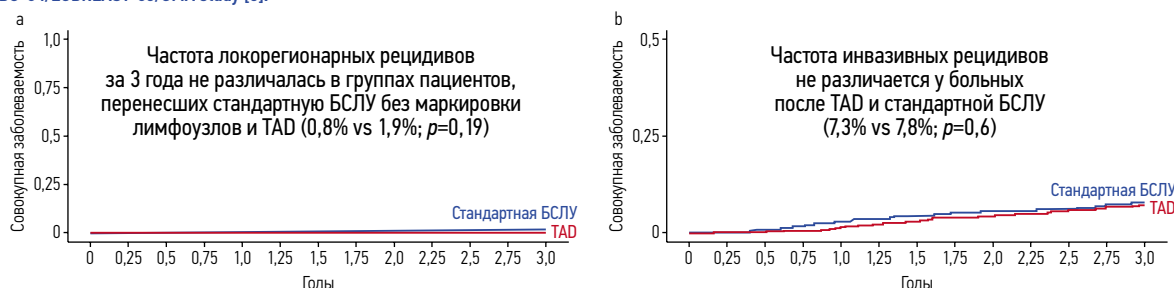
Таблица 1. Многофакторный анализ оценки риска смерти у больных тройным негативным РМЖ со стадиями cT1-2N0-после НАХТ (данные объединенного анализа GBG) [3].

Table 1. Multivariate analysis of the risk of death in patients with triple-negative BC with cT1-2N0 stages after NACT (GBG pooled analysis data) [3]

Фактор	Значение	Многофакторный анализ БРВ		Многофакторный анализ ОВ	
		ОР	p , достоверность	ОР	p , достоверность
Объем операции	Органосохраняющая мастэктомия	0,51	<0,001	0,43	<0,001
Возраст, лет	<50; >50	1,03	0,855	1,01	0,948
cT	cT1; cT2	0,71	0,058	0,76	0,306
pCR	pCR не достигнут; pCR достигнут	2,43	<0,001	3,15	<0,001

Рис. 4. Сравнение частоты локорегионарных рецидивов (а) и всех инвазивных рецидивов (б) между группами, перенесшими ТАД и БСЛУ, в исследовании OPBC-04/EUBREAST-06/OMA [6].

Fig. 4. Comparison of locoregional recurrence (a) and all invasive recurrence (b) rates between groups that received TAD and sentinel lymph node biopsy in OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study [6].



Еще один крупный метаанализ 8 исследований, проведенных German Breast Cancer Group's (GBG), показал преимущество выполнения ОСЛ с ЛТ перед мастэктомией у 1074 больных тройным негативным РМЖ со стадиями cT1-2N0, получивших НАХТ [3]. Авторами показано, что только 2 фактора влияют на прогноз в данной клинической ситуации: достижение полного патоморфологического ответа (pCR) и объем операции. Так, наличие остаточной опухоли после НАХТ увеличивает риск рецидива в 2,4 раза и риск смерти в 3,1 раза по сравнению с пациентами с полным ответом, в то время как выполнение ОСЛ с ЛТ по сравнению с мастэктомией снижает риск рецидива на 49% и риск смерти на 57%, а также обеспечивает лучшие показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ (рис. 3, табл. 1) [3].

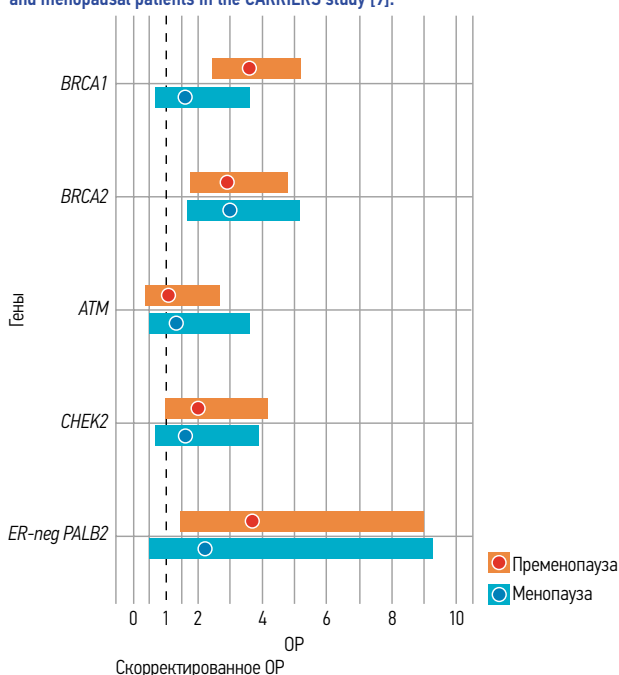
По-видимому, сказывается многогранный эффект современной ЛТ, которая обеспечивает не только локорегионарный контроль, но и потенциальный абскопальный эффект на микрометастазы при агрессивном тройном негативном РМЖ [2, 3].

Полный клиничко-рентгенологический ответ на НАХТ с конверсией статуса лимфоузлов (cN+ → ycN0) предусматривает возможность безопасной деэскалации регионарного лечения. На конференции St. Gallen 2021 панель экспертов проголосовала за новый алгоритм регионарной хирургии у больных с N+ статусом с полным клиничко-рентгенологи-

ческим ответом на НАХТ [4]. Концепция «таргетной лимфодиссекции» (ТАД) поддержана как предпочтительная ввиду вполне логичного алгоритма действий, включающего верификацию и маркировку (клипирование) пораженных лимфоузлов → проведение НАХТ в соответствии с биологическим подтипом опухоли → при достижении статуса лимфоузлов ycN0 – выполнение биопсии сторожевого лимфоузла (БСЛУ) с удалением «таргетных» (отмеченных ранее) лимфоузлов и «новых» сигнальных лимфоузлов, которые стали таковыми после неoadjuvantного лечения [5]. Несмотря на абсолютное признание данной технологии экспертами панели St. Gallen, отдаленные результаты такого лечения неизвестны [4, 5].

На конференции в Сан-Антонио в 2022 г. впервые представлены результаты крупного международного исследования OPBC-04/EUBREAST-06/OMA, проведенного в 25 центрах Европы, Северной и Южной Америки, в котором сравнили частоту регионарных рецидивов и показатели 3-летней выживаемости у больных, перенесших стандартную БСЛУ без маркировки лимфоузлов vs ТАД у 1144 больных после НАХТ с конверсией статуса лимфоузлов cN+ → ycN0 [6]. Медиана возраста пациенток составила 50 лет; преобладал размер опухоли cT1/T2 (20 и 57%), все больные имели поражение лимфоузлов до лечения (статус cN1/N2/N3 отмечен в 93/5/3% случаев соответственно). Преоблада-

Рис. 5. Риск и частота развития рака контрлатеральной молочной железы у больных в пре- и менопаузе в исследовании CARRIERS [9].
Fig. 5. Risk and incidence of contralateral breast cancer in premenopausal and menopausal patients in the CARRIERS study [9].



10-летняя совокупная заболеваемость раком контрлатеральной молочной железы, %*		
	Пременопауза	Менопауза
Без мутаций	5,8	3,7
BRCA1	33	11
BRCA2	27	9,5
ATM	2,9	4,6
CHEK2	13	4,3

*Нескорректированный анализ.

ли агрессивные характеристики опухоли: степень злокачественности G3 в 71%, тройной негативный и HER2+ РМЖ в 23 и 54% случаев соответственно. Режимы НАХТ включали комбинации антрациклинов и таксанов либо безантрациклиновые схемы ± карбоплатин; при HER2+ РМЖ – с блокадой антиHER2. Объем операции на молочной железе включал выполнение мастэктомии (46%) или ОСЛ (54%). Пациенты рандомизированы в 2 группы в соответствии с выполнением регионарного лечения:

1) группу БСЛУ (n=666), в которой пораженные лимфоузлы клипированы всего у 23% пациентов, с помощью двойной системы детекции удалялись только лимфоузлы, которые являлись сигнальными после НАХТ;

2) группу TAD (n=478), в которой пораженные лимфоузлы клипированы в 99% случаев и удалены вместе с «новыми» сигнальными лимфоузлами.

Следует отметить, что группы пациентов хорошо сбалансированы по ключевым клинико-морфологическим характеристикам, проведенному лечению, включая и адъювантную ЛТ, которая выполнена у 81% пациентов [6]. При анализе обеих групп пациентов обращает на себя внимание крайне низкая 3- и 5-летняя частота регионарных рецидивов (0,65 и 1%) и локорегионарных рецидивов (1,5 и 2,7%). Сравнение групп с разными хирургическими методами показало онкологическую безопасность обоих подходов (TAD vs БСЛУ); 3-летняя частота регионарных рецидивов оказалась идентична и не превышала 1%; выявлено всего по 2 случая регионарных рецидивов в каждой группе, причем в 3 из 4 случаев у данных пациентов не проводилась адъювантная ЛТ. При сравнении частоты локорегионарных рецидивов получены аналогичные данные: частота их ока-

залась схожа и низка – 0,8% (TAD) и 1,9% (БСЛУ); $p=0,19$ (рис. 4, а). Авторы показали и идентичную частоту всех инвазивных рецидивов после TAD (7,3%) и БСЛУ (7,8%); $p=0,60$ (рис. 4, б) [6].

Таким образом, в эру современного противоопухолевого лечения, основанного на биологических характеристиках РМЖ, обе хирургические технологии могут стать новым стандартом лечения пациентов с пораженными лимфоузлами с полным клинико-рентгенологическим ответом на эффективную НАХТ [4–6].

Еще одним исследованием по деэскалации хирургического лечения стал анализ частоты локальных рецидивов после ОСЛ у больных мультицентричным РМЖ в проспективном исследовании II фазы ACOSOG Z11102 [7]. В анализ включены 204 женщины старше 40 лет с наличием мультицентричного РМЖ (2 или 3 опухолевых узла, но не более чем в двух квадрантах молочной железы) размером до 5,0 см, без герминальных мутаций генов *BRCA1/2*. Большинство пациенток имели HR+/HER2-негативный подтип (83,5%) и отсутствие поражения регионарных лимфоузлов (77,5%). После операции все пациентки получили адъювантную ЛТ на оставшуюся часть молочной железы ± зоны лимфооттока; адъювантная системная терапия проводилась в соответствии с биологическим подтипом РМЖ. При медиане наблюдения 66 мес частота возникновения локальных рецидивов составила всего 3,1%, что оказалось значительно ниже ожидаемой частоты в 8%; только 1 пациентка в дальнейшем умерла от прогрессирования РМЖ. Следует отметить, что на частоту возникновения локальных рецидивов после ОСЛ не влияли число узлов в молочной железе (два или три), статус лимфоузлов (N0 или N1), гистологический тип опухоли (протоковый или дольковый) и даже края резекции (>2 или <2 мм). Однако значимыми факторами риска локальных рецидивов оказалось 2 фактора: выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) перед операцией и применение адъювантной эндокринотерапии (ЭТ). Так, у пациенток без МРТ молочных желез 5-летняя частота локальных рецидивов достигла 22,6% (с МРТ – 1,7%; $p=0,002$); отсутствие адъювантной ЭТ при HR+/HER2-негативном РМЖ также ассоциировалось с высокой 5-летней частотой локальных рецидивов (12,5%), в то время как ее проведение существенно улучшало локальный контроль (частота локальных рецидивов – 1,9%); $p=0,025$ [7]. Таким образом, данное исследование подтверждает онкологическую безопасность выполнения ОСЛ у больных мультицентричным РМЖ cT1-2N0-стадий при условии включения МРТ молочных желез в алгоритм первичного обследования женщин [7].

Весомым клиническим вопросом является выполнение профилактической контрлатеральной мастэктомии у больных генетическим РМЖ; патогенная роль возникновения второго контрлатерального РМЖ при мутациях генов разнится, как и влияние возраста манифестации первого заболевания [8]. В Сан-Антонио представлены результаты крупного объединенного популяционного американского анализа CARRIERS study, в котором изучены частота носительства патогенных вариантов мутаций генов *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* и их роль в возникновении рака контрлатеральной молочной железы у 14 444 женщин с инвазивным заболеванием [9]. Медиана возраста женщин составила 62 года; гормонопозитивный РМЖ имели 75% женщин; патогенные мутации выявлены в гене *BRCA1* у 132 женщин (0,9%), *BRCA2* – у 170 (1,1%), *CHEK2* – у 140 (0,9%), *ATM* – 116 (0,7%) и *PALB2* – в 97 случаях (0,6%). При медиане наблюдения 11 лет отмечено развитие 801 случая рака контрлатеральной молочной железы; 10-летняя частота развития второго РМЖ составила 4,3% среди женщин без носительства мутаций, в то время как у больных с наличием мутации *BRCA1* достигла 23%, *BRCA2* – 17%, *CHEK2* – 8%. Следует отметить, что носительство мутации гена *ATM* не ассоциировалось с повышенным риском развития контрлатерального РМЖ (10-летняя частота – 4%), а высокий риск возникновения вторых опухолей при носительстве му-

Рис. 6. БСВ (а), БРВ (b) и ОВ (с) в РКП PEONY [12].

Fig. 6. Event-free survival (a), disease-free survival (b) and overall survival (c) in PEONY trial [12].

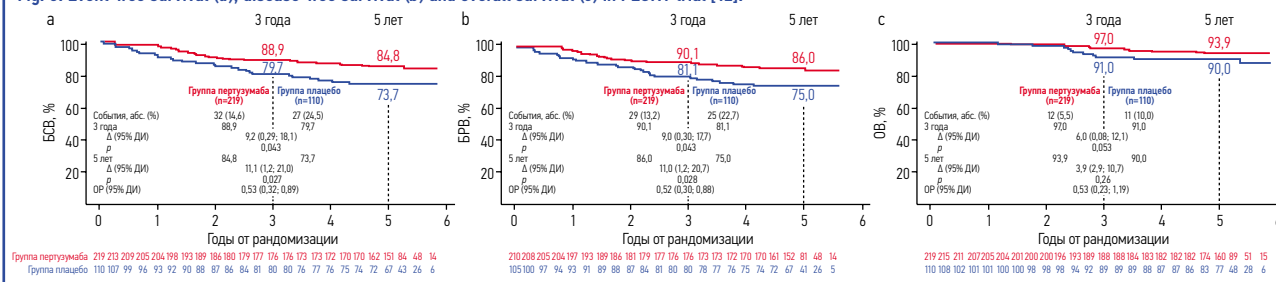
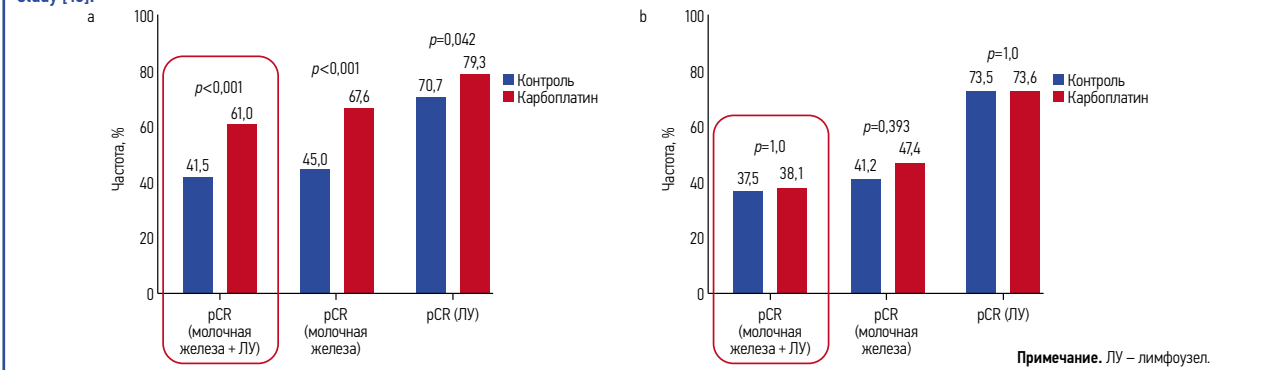


Рис. 7. Частота pCR в исследовании ТМС у больных моложе (а) и старше 50 лет (b) в РКП III фазы ТМС [13].

Fig. 7. Frequency of pathological complete response (pCRs) in the TMC study in patients younger than 50 (a) and older than 50 (b) in the TMC randomized phase III clinical study [13].



тации гена *PALB2* имели только пациенты с гормононегативным вариантом первого заболевания (10-летняя частота достигла 19,7%) [9]. Еще более интересным оказался анализ влияния статуса менопаузы на 10-летнюю частоту развития рака контрлатеральной молочной железы; так, у пациенток в пременопаузе по сравнению с менопаузой оказалась значительно большая частота вторых опухолей при носительстве мутации генов *BRCA1* (33% vs 11%), *BRCA2* (27% vs 9,5%), *CHEK2* (13% vs 4,3%), но не *ATM* (2,9% vs 4,6%); рис. 5 [9].

Авторами дополнительно проанализирована подгруппа женщин старше 65 лет (6010 случаев); суммарная доля носителей патогенных мутаций генов *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* среди них составила 2,6%. При медиане наблюдения 10 лет всего у 3 женщин возник рак контрлатеральной молочной железы, что говорит об отсутствии риска развития второго РМЖ у больных с поздним возрастом манифестации первого заболевания [9]. Полученные результаты имеют высокую клиническую ценность, поскольку позволяют планировать профилактические мероприятия у пациентов, которые в них действительно нуждаются.

Новости в лекарственном лечении раннего РМЖ

«Золотым стандартом» лечения HER2+ РМЖ I стадии несколько лет назад стала схема TP (паклитаксел по 80 мг/м², 12 еженедельных введений + трастузумаб, до 1 года), изученная всего в одном однорукавном клиническом исследовании II фазы – APT trial [10]. На конференции SABCs 2022 S. Tolaney и соавт. представили финальные 10-летние результаты данного исследования, подтвердившие универсальность данного режима лечения [11]. В исследование APT включены 406 больных ранним HER2+ РМЖ; T1 размер опухоли имели 91% больных, а статус N0 – 99%; HR+ и HR-негативный статус – 67 и 33% пациентов соответственно. Все пациенты получили один и тот же режим лечения – TP; при медиане наблюдения 10,8 года отмечено всего 31 событие у пациентов: 6 (1,5%) локорегионарных рецидивов, 9 (2,2%) раков контрлатеральной молочной железы, 6 (1,5%) отдаленных метастазов и 10 (2,5%) смертей. Показатели 10-летней БРВ – 96,3%, идентичны у больных с HR+ (96,2%) и HR-негативным вариантом заболевания (96,4%). Следует

отметить, что показатели выживаемости не зависели и от размера опухоли и составили 96,1% для больных с опухолью ≤1,0 см и 96,5% – с опухолью >1,0 см. Десятилетняя общая и онкоспецифическая выживаемость достигла 94,3 и 98,8% соответственно [11]. Таким образом, отдаленные 10-летние результаты исследования APT подтверждают целесообразность использования данного малотоксичного и экономически рентабельного режима (паклитаксел + трастузумаб) у больных HER2+ РМЖ I стадии; за 10 лет наблюдения отмечено всего 6 случаев (1,5%) системного прогрессирования заболевания; бенефит терапии одинаков у больных с HR+/HR-негативным подтипами, а также при размерах опухоли T1a-b/T1c, что подтверждает универсальность данного противоопухолевого режима для рутинной практики [11].

На конференции в Сан-Антонио представлены финальные результаты РКП III фазы PEONY [12], в котором изучены эффективность и безопасность двойной блокады антиHER2 на неоадъювантном и адъювантном этапах (в составе одногочной терапии) против монотерапии трастузумабом у больных с ранним HER2+ РМЖ. В исследование включили 329 больных с HER2+ РМЖ II–III стадий (≥T2N0/N+ статус), которых рандомизировали в группы. В 1-й: НАХТ по схеме доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, 4 цикла с последующим хирургическим лечением; в адъювантном режиме – 3 цикла ХТ по схеме FEC, далее 13 циклов двойной блокады антиHER2. Во 2-й: аналогичный алгоритм лечения, но без пертузумаба на неоадъювантном и адъювантном этапах.

При анализе 5-летних результатов исследования показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) были значимо выше в группе с двойной блокадой антиHER2 в составе одногочной терапии – 84,8% vs 73,7%; Δ11,1%, ОР 0,53, *p*=0,027 (рис. 6, а). Аналогичный бенефит двойной блокады антиHER2 показан и для БРВ: 86% vs 75%, Δ11%, ОР 0,52, *p*=0,028 (рис. 6, б). При оценке ОВ отмечен положительный тренд в виде снижения риска смерти на 47% и численное увеличение 5-летней ОВ с 90 до 93,9%, Δ3,9%, при добавлении пертузумаба на неоадъювантном и адъювантном этапах (рис. 6, с).

Профиль безопасности терапии соответствовал более ранним исследованиям; диарея любой степени и инфекции верхних дыхательных путей наблюдались более часто в группе

Рис. 8. Выживаемость без инвазивного рецидива (а) и без отдаленных метастазов (b) в исследовании MonarchE [13].
Fig. 8. Survival without invasive recurrence (a) and without distant metastases (b) in the MonarchE study [13].

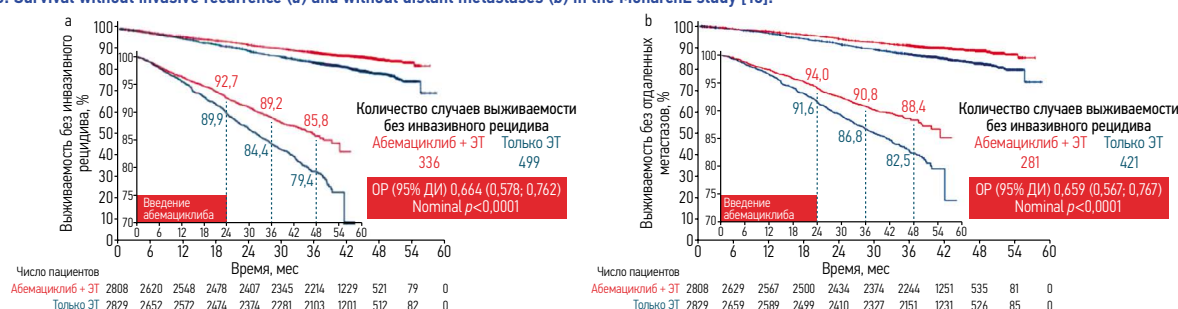
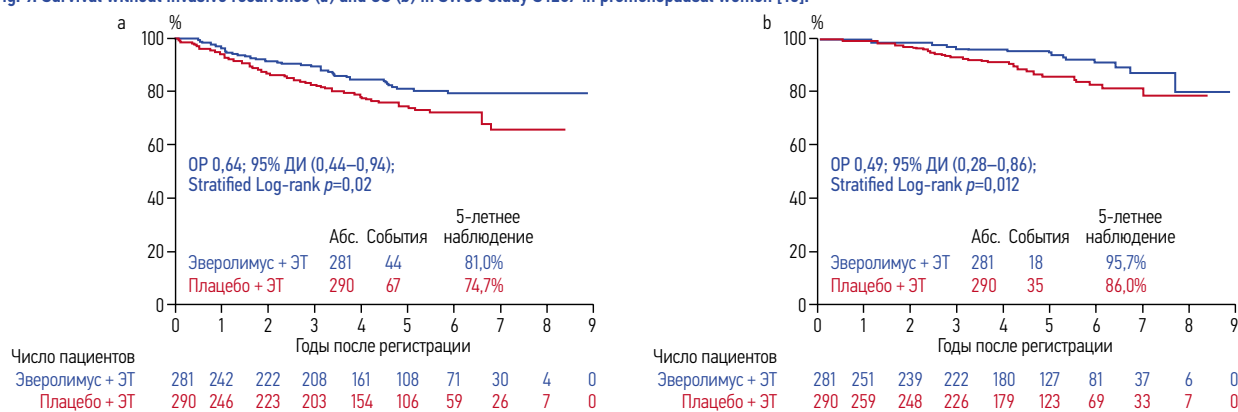


Рис. 9. Выживаемость без инвазивного рецидива (а) и ОВ (b) в исследовании SWOG S1207 у перименопаузальных женщин [15].
Fig. 9. Survival without invasive recurrence (a) and OS (b) in SWOG study S1207 in premenopausal women [15].



пертузумаба, при этом частота серьезных НЯ 3-й степени и больше не различалась между группами лечения.

Таким образом, исследование PEONY в настоящий момент является единственным РКИ III фазы, в котором доказано преимущество двойной блокады антиHER2 (трастузумаб + пертузумаб) в составе одногодичной терапии на неоадъювантном и адъювантном этапах; добавление пертузумаба к трастузумабу позволило значимо снизить риск рецидива на 48% и риск смерти на 47% у больных с HER2+ РМЖ II–III стадий. Выделение групп пациентов, получивших максимальную клиническую пользу от стратегии одногодичной двойной блокады антиHER2 на нео- и адъювантном этапах, в том числе в зависимости от достигнутого патоморфологического ответа на НАХТ, представляется важной дополнительной задачей исследования PEONY.

Успехи по лечению тройного негативного РМЖ всегда одошевляють, особенно ввиду отсутствия ключевых биологических мишеней при данном варианте заболевания выбор оптимального цитостатического режима химиотерапии всегда актуален. На конференции SABCS 2022 представлены зрелые результаты индийского РКИ III фазы ТМС, в котором 717 пациентов с тройным негативным РМЖ со стадиями cT1-4N0-3 для получения НАХТ рандомизированы в 2 группы:

1) паклитаксел по 100 мг/м² + карбоплатин АUC2, 8 еженедельных введений с последующим переключением на АС или ЕС каждые 2–3 нед, 4 цикла;

2) аналогичный режим без карбоплатина [13].

Следует отметить, что в исследовании пациенты имели неблагоприятные клиничко-морфологические характеристики, а именно: возраст ≤50 лет (70%), размер опухоли >5 см – 78%, поражение регионарных лимфоузлов – 89%, местно-распространенные стадии (T4; N2-3) – 60%, степень злокачественности опухоли G3 имели 99% больных. После окончания НАХТ пациенты перенесли радикальную операцию с ± адъювантной ЛТ; адъювантная химиотерапия капецитабином при наличии остаточной опухоли не проводилась. Анализ отдаленных результатов исследования проведен при медиане

наблюдения 68 мес. Включение карбоплатина в НАХТ привело к значимому увеличению доли полных патоморфологических ответов (pCR) только у пациенток ≤50 лет (pCR в молочной железе – 67,6% vs 45%, Δ22,6%, в регионарных лимфоузлах – 79,3% vs 70,7% Δ8,6%, в молочной железе и лимфоузлах – 61% vs 41,5%, Δ19,5%; $p < 0,05$. В то же время у больных старше 50 лет аналогичного преимущества карбоплатина не отмечено, частота pCR оказалась идентична таковой без карбоплатина в молочной железе – 47,4% vs 41,2%, в регионарных лимфоузлах – 73,6% vs 73,5%, в молочной железе и лимфоузлах – 38,1% vs 37,5% ($p > 0,05$); рис. 7 [13].

При этом достижение pCR транслировалось в увеличение БСВ у всех пациенток, как ≤50 лет – 84,9% (pCR) vs 51,8% (без pCR), отношение рисков – ОР 0,248 ($p < 0,001$), так и больных старше 50 лет – 86,8% vs 52,6%, ОР 0,258 ($p < 0,001$). Добавление карбоплатина к НАХТ оказалось прогностически значимым только у пациенток моложе 50 лет и в перименопаузе; отмечено значимое увеличение БСВ – 74,2% vs 61,7%, ОР 0,642 ($p = 0,004$) и ОВ – 77,1% vs 65,9%, ОР 0,611 ($p = 0,003$), в то время как у больных старше 50 лет аналогичного бенефита от добавления карбоплатина не отмечено ни в отношении БСВ (62% vs 69,3%, ОР 1,309; $p = 0,253$), ни в отношении ОВ (68% vs 68,9%, ОР 1,132; $p = 0,615$). При сравнении профиля безопасности терапии отмечена схожая частота серьезных нежелательных явлений (НЯ) с карбоплатином (14,7%) и без него (12,9%), но частота НЯ ≥3-й степени, в том числе нейтропении, анемии и тромбоцитопении, оказалась выше при добавлении платины – 8,6% vs 2,0%, 1,9% vs 0,3%, 1,9% vs 0% соответственно [13].

Таким образом, добавление карбоплатина в режимы НАХТ при ТНР имело высокую клиническую пользу в виде увеличения частоты полных патоморфологических ответов, увеличения БСВ и ОВ, но только у больных моложе 50 лет и в перименопаузе, что представляется очень важным с позиции персонализации подхода к лечению агрессивного тройного негативного РМЖ [13].

Результаты двух крупных рандомизированных исследований III фазы, представленных на конференции SABCS,

посвящены эскалации адъювантной ЭТ в группах высокого риска рецидива: 4-летние результаты РКИ III фазы MonarchE и результаты РКИ III фазы SWOG S1207 [14, 15]. В РКИ III фазы MonarchE включены 5637 больных (женщин и мужчин) с HR+/HER2-негативным РМЖ высокого риска рецидива; 60% пациентов имели поражение 4 и более лимфоузлов (pN2-3 статус); 40% – поражение 1–3 лимфоузлов (pN1) в сочетании с такими неблагоприятными факторами, как степень злокачественности G3, размер опухоли ≥ 5 см или индекс Ki67 $\geq 20\%$ [14]. После полностью законченного локального лечения, неоадъювантной или адъювантной химиотерапии пациенты рандомизированы в 2 группы:

1) комбинированной ЭТ с абемациклибом по 150 мг 2 раза в день в течение 2 лет;

2) моноЭТ ингибиторами ароматазы или тамоксифеном.

После окончания 2-летнего периода пациенты продолжали плановую ЭТ до 5–10 лет. Следует отметить, что на момент представления анализа при медиане наблюдения 42 мес 99,2% больных закончили исследуемую терапию. Пролонгация наблюдения за пациентами в исследовании MonarchE подтвердила преимущество в добавлении абемациклиба к стандартной ЭТ у больных с поражением регионарных лимфоузлов: отмечено снижение риска инвазивного рецидива на 33,6% и увеличение показателей 4-летней выживаемости без инвазивного рецидива – 85,8% vs 79,4%, $\Delta 6,4\%$ ($p < 0,0001$); рис. 8, а. Следует отметить, что все подгруппы пациентов имели выигрыш при добавлении абемациклиба к стандартной ЭТ, в том числе и подгруппа больных с G1-карциномами, которая ранее при анализе 3-летних результатов лечения не имела значимого выигрыша в комбинированной ЭТ с ингибитором CDK4/6. Аналогичный бенедит абемациклиба отмечен при анализе 4-летней выживаемости без отдаленных метастазов: снижение риска отдаленных метастазов на 34,1% и увеличение выживаемости по сравнению с моноЭТ – 88,4% vs 82,5%, $\Delta 5,9\%$ ($p < 0,0001$); рис. 8, б [14].

Авторы исследования показали, что преимущество абемациклиба не зависит от уровня Ki67: отмечено увеличение 4-летней выживаемости без инвазивного рецидива как при высоком уровне Ki67 $\geq 20\%$ (82,4% vs 74,7%, $\Delta 7,7\%$), так и при низком уровне Ki67 (88,8% vs 83,6%, $\Delta 5,2\%$) [14].

При медиане наблюдения 42 мес показатели ОБ не достигли статистически значимых различий; однако абсолютное число смертей, в том числе и смертей от РМЖ, оказалось меньше при добавлении к ЭТ абемациклиба: 173% vs 157%; финальный анализ ОБ будет представлен в будущем. Таким образом, 4-летние результаты исследования MonarchE подтверждают целесообразность добавления абемациклиба в адъювантные режимы ЭТ у пациентов с HR+/HER2-негативным РМЖ высокого риска рецидива [14].

Еще одно исследование по эскалации адъювантной ЭТ – РКИ III фазы SWOG S1207, в которое включены 1939 больных HR+/HER2-негативным ранним РМЖ высокого риска рецидива, а именно пациенты с наличием поражения ≥ 4 лимфоузлов, либо пациенты, имеющие остаточную резидуальную опухоль после НАХТ, с наличием поражения ≥ 1 лимфоузла, либо опухоль $> 2,0$ см, с отсутствием поражения регионарных лимфоузлов, но с высоким биологическим риском по молекулярно-генетической панели Oncotype DX или MammaPrint [15]. Пациенты после законченного локального лечения, неоадъювантной или адъювантной химиотерапии рандомизированы в группы:

1) ЭТ с добавлением эверолимуса по 10 мг в день в течение 1 года;

2) плацебо + ЭТ.

Следует отметить, что в исследовании SWOG S1207 N+ статус имели 91% пациенток; каждая 3-я больная – пременопаузального возраста. При медиане наблюдения 55 мес добавление эверолимуса к стандартной ЭТ у больных высокого риска рецидива не привело к увеличению как выживаемости без инвазивного рецидива, так и ОБ для всех па-

Рис. 10. Риск выраженного снижения когнитивной функции у пациентов в пре- и менопаузе в различные сроки после первичного лечения [16].
Fig. 10. The risk of pronounced cognitive decline in premenopausal and menopausal patients at different times after initial treatment [16].

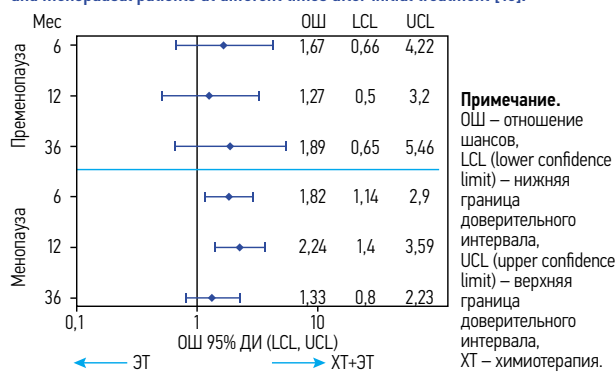
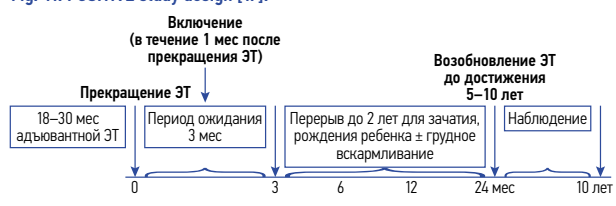


Рис. 11. Дизайн исследования POSITIVE [17].
Fig. 11. POSITIVE study design [17].



циенток. Однако различия оказались весьма значимыми у пациенток пременопаузального возраста: добавление эверолимуса к ЭТ привело к снижению риска рецидива на 36% и риска смерти на 51% у пациенток данной подгруппы (рис. 9). Аналогичного бенедита эверолимуса у пациенток в менопаузе не отмечено [15].

Однако при анализе безопасности терапии отмечена значимо более высокая частота развития НЯ 3-й степени и больше в группе с эверолимусом (35% vs 7%), что привело к значимо более частой отмене лечения из-за токсичности (37% vs 10%). Таким образом, авторы исследования делают вывод о том, что добавление эверолимуса к стандартной ЭТ имело преимущество только для пациенток пременопаузального возраста высокого риска рецидива, однако данный режим характеризуется высокой токсичностью, что не позволяет рекомендовать его для внедрения в рутинную практику [15]. Требуются дополнительные исследования для оценки пользы/риска использования такого подхода в лечении больных ранним РМЖ.

На конференции в Сан-Антонио представлены новые и весьма интересные данные известного исследования RxPONDER trial (SWOG S1007) [16], в котором 5083 пациента с HR+/HER2-негативным РМЖ с поражением от 1 до 3 лимфоузлов и низким биологическим риском рецидива по молекулярно-генетической панели (RS 0-25) после операции рандомизированы в 2 группы:

- 1) адъювантной химиотерапии + ЭТ;
- 2) только адъювантной ЭТ.

Онкологические результаты этого исследования, представленные ранее, показали выигрыш от назначения адъювантной химиотерапии только у пациенток в пременопаузе с N1-статусом (+5,2% в 5-летней выживаемости без инвазивного рецидива), в то время как у пациенток в менопаузе клинической пользы от добавления химиотерапии не отмечено [16]. Токсичность от назначения химиотерапии может быть не только непосредственной, при проведении лечения, но и отсроченной (спустя годы после его окончания). Так, на конференции SABCS 2022 озвучены результаты анализа динамики когнитивной функции после лечения в зависимости от наличия химиотерапии и статуса менопаузы; для выполнения данной цели 568 больных в исследовании RxPONDER trial в процессе лечения и даль-

Рис. 12. Доля рецидивов (а) и отдаленных метастазов (б) PMЖ у пациенток в исследовании POSITIVE и контрольной группе – исследованиях SOFT/TEXT [17].
Fig. 12. The proportion of relapses (a) and distant metastases (b) of BC in patients in the POSITIVE study and the control group – SOFT/TEXT studies [17].

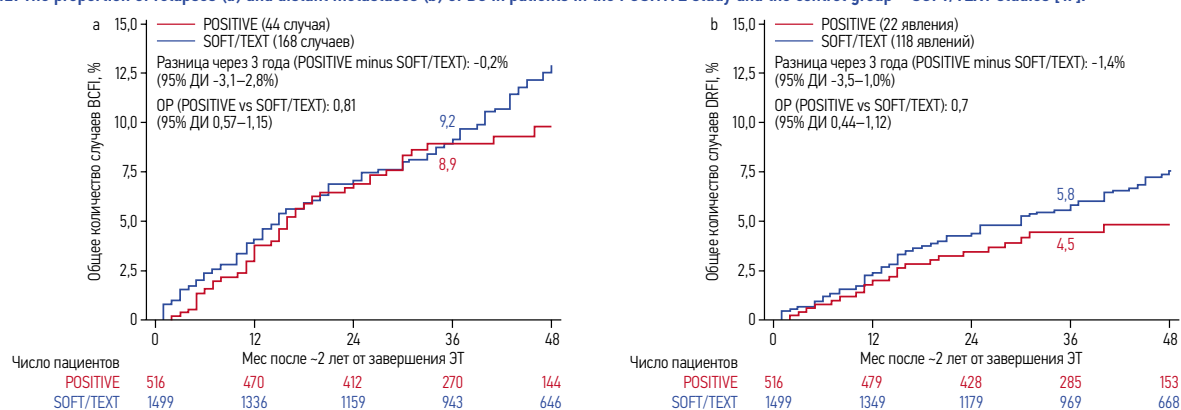
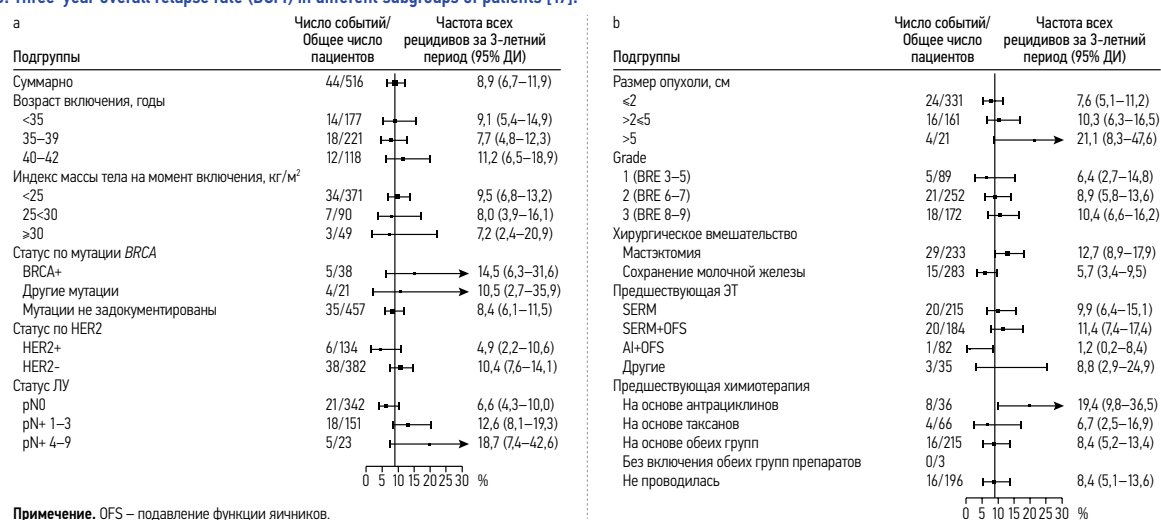


Рис. 13. Трехлетняя частота всех рецидивов (BCFI) в различных подгруппах больных [17].
Fig. 13. Three-year overall relapse rate (BCFI) in different subgroups of patients [17].



нейшего наблюдения заполняли специальный опросник PROMIS для оценки когнитивных возможностей. Результаты исследования показали значимое снижение когнитивной функции относительно базового уровня к 12 мес после начала химиотерапии как у пациенток в пременопаузе, так и в менопаузе. Кроме того, значимое снижение когнитивной функции (-3 и более баллов от исходного уровня) отмечалось по-разному у пациенток в менопаузе (отмечено через 12 мес у 46% больных), в то время как у 42% пациенток в пременопаузе сохранялось и через 36 мес после химиотерапии (рис. 10).

Таким образом, авторы подчеркивают необходимость учитывать эти важные данные при принятии решения о целесообразности проведения цитостатического лечения при HR+/HER2-негативном раннем PMЖ; последствия назначенной химиотерапии могут быть долгосрочными и отражаться еще и на качестве жизни пациенток [16].

Новости в лечении раннего PMЖ: особые клинические ситуации

Одним из самых обсуждаемых исследований на конференции SABCS 2022 стало крупное международное проспективное исследование POSITIVE Trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13/Alliance A221405), результаты которого очень ждали не только онкологи, но и акушеры-гинекологи [17]. Целью исследования стала оценка онкологических и акушерских исходов прерывания адъювантной ЭТ с целью наступления беременности.

В исследование включены 516 больных из 116 центров 20 стран в возрасте до 42 лет, желающих родить ребенка,

которые получили адъювантную ЭТ в течение 18–30 мес и не имели признаков рецидива заболевания. Согласно дизайну исследования (рис. 11) пациентки прерывали адъювантную ЭТ на срок до 24 мес с целью наступления беременности ± лактации, причем не ранее чем через 3 мес после прерывания противоопухолевого лечения. Если беременность не наступала естественным путем в течение первого года после прерывания ЭТ, настоятельно рекомендовалось использование методов вспомогательных репродуктивных технологий. Через 2 года от момента прерывания ЭТ планировалось продолжение адъювантного противоопухолевого лечения в течение 5–10 лет согласно первичному плану [17].

В качестве первичной конечной точки изучен показатель Breast cancer-free interval (BCFI) – интервал от прерывания адъювантной ЭТ до наступления первого события (локального рецидива, контрлатерального рака или отдаленных метастазов). Кроме того, в качестве вторичной конечной точки изучен DRFI (Distant recurrence-free interval) – интервал от прерывания адъювантного лечения до появления первых отдаленных метастазов. Ну и, конечно, изучены акушерские исходы такой стратегии. Авторы исследования использовали когорту внешнего контроля – 1499 пременопаузальных женщин из исследований SOFT/TEXT, которые имели схожие клинико-морфологические характеристики, но не имели прерывания лечения и последующую беременность; для них проанализированы аналогичные конечные точки – BCFI и DRFI. В Сан-Антонио представлены первичные результаты онкологических и акушерских исходов при медиане наблюдения за пациентками 41 мес [17].

Рис. 14. Доля смертей от РМЖ в мужской популяции больных РМЖ, по данным анализа базы данных SEER в зависимости от стадии (а) и статуса лимфоузлов (б) [18].
Fig. 14. The proportion of deaths from BC in males with BC, according to the SEER database analysis, depending on the stage (a) and the status of the lymph nodes (b) [18].

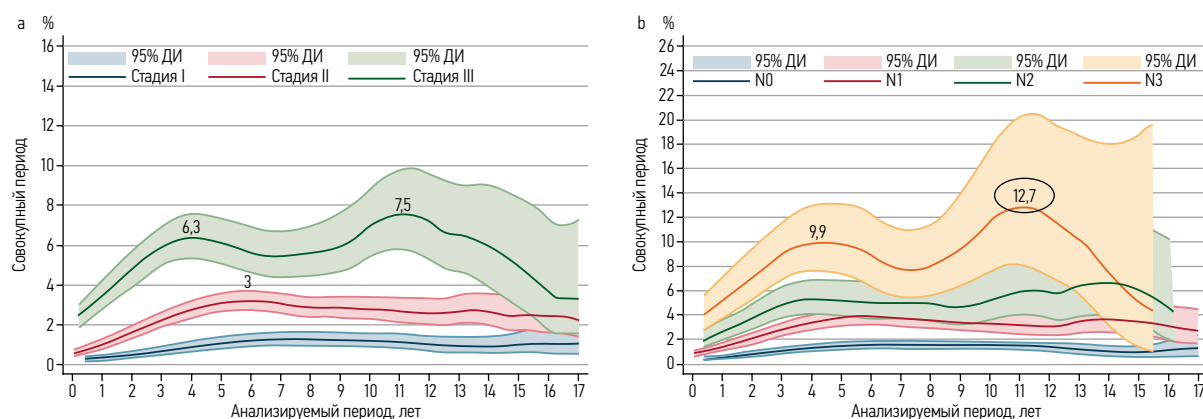
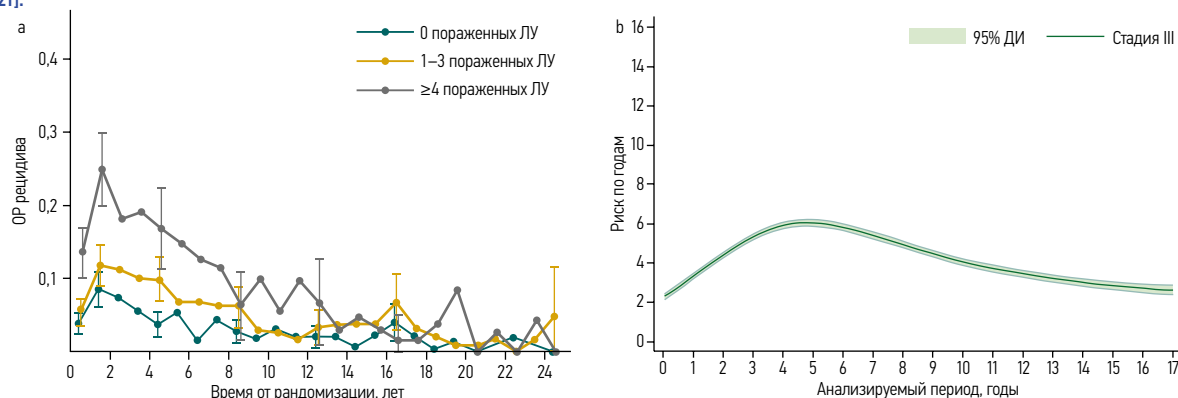


Рис. 15. Доля рецидивов у женщин с HR+/HER2-негативным РМЖ в зависимости от числа пораженных лимфоузлов (а) и смертей от РМЖ при III стадии заболевания (б) [20, 21].
Fig. 15. The proportion of relapses in women with HR+ HER2-negative BC depending on the number of affected lymph nodes (a) and deaths from BC in stage III disease (b) [20, 21].



Медиана возраста женщин, включенных в исследование POSITIVE, – 37 лет (доминировал возраст 35–39 лет – 43%), большинство женщин не имели детей до включения в исследование (75%), 94% имели РМЖ I–II стадии. Предшествующее лечение включало органосохраняющие операции или мастэктомии у 55 и 45% соответственно; нео- или адъювантную химиотерапию – у 62% женщин. Медиана времени предшествующей адъювантной ЭТ до момента ее прерывания составила 23 мес; пациентки, как правило, принимали тамоксифен (42%) или тамоксифен на фоне овариальной супрессии (36%). Адъювантная ЭТ ингибиторами ароматазы с овариальной супрессией проводилась у 16% женщин. При медиане наблюдения 41 мес доля всех рецидивов и отдаленных метастазов в исследовании POSITIVE trial составила 8,9 и 4,5% соответственно, что соответствует аналогичной частоте изученных событий в контрольной группе – исследованиях SOFT/TEXT – 9,2 и 5,8% (рис. 12) [17].

Однако авторы исследования подчеркивают, что 3-летняя частота рецидивов (BCFI) у женщин, прервавших адъювантное лечение, напрямую зависела от ряда клинико-морфологических характеристик. Так, 3-летняя частота рецидивов оказалась существенно выше у женщин с носительством мутаций генов BRCA (14,5%), у больных с крупными опухолями >5 см (21%), с N+ статусом (N1 – 12,6%, ≥N2 – 18,7%) и у пациенток, получивших предшествующую химиотерапию только антрациклинами (19%). Минимальная 3-летняя частота рецидивов отмечена у больных HER2+ РМЖ (4,9%), с G1-карциномами (6,4%), а также у больных, получивших ранее адъювантную ЭТ ингибиторами ароматазы на фоне овариальной супрессии (всего 1,2%); рис. 13 [17].

Прогностически значимым оказывается еще и сам факт наступления беременности в течение 18 мес при преры-

вании адъювантной ЭТ, при наличии которой отмечено снижение риска рецидива на 47% по сравнению с ее ненаступлением; причем независимая прогностическая роль наступления беременности подтверждена при одно- и многофакторном анализе [17].

Акушерские исходы исследования POSITIVE оказались весьма оптимистичны: беременность наступила у 74% женщин; из них у 86% закончилась рождением ребенка. Осложнения у беременных женщин оказались редки (11%), а 96% рожденных детей не имели каких-либо отклонений. Следует отметить, что 76% пациенток в исследовании POSITIVE возобновили стартовую ЭТ в течение 2 лет после ее прерывания. Исключением стали больные с рецидивами (8%) и пациентки, которые на период окончания 2-летнего интервала оставались беременными или кормящими [17].

Таким образом, авторы резюмируют, что первые результаты исследования POSITIVE trial показали, что прерывание адъювантной ЭТ с целью наступления беременности не ухудшают 3-летние результаты лечения пациенток; однако долгосрочные результаты такого подхода станут известны только в 2029 г. [17]. Следует помнить, что подобный алгоритм ведения молодых женщин, желающих родить ребенка, должен быть тщательно взвешенным и строго индивидуальным, необходимо учитывать целый ряд клинико-морфологических факторов для оценки риска рецидива, а также возможность ведения такой пациентки мультидисциплинарной командой, включающей не только онкологов, но и акушеров-гинекологов и специалистов по вспомогательным репродуктивным технологиям. И, конечно же, не только онкологи, но и сами женщины должны быть информированы о потенциальных рисках такого решения.

На конференции в Сан-Антонио показаны весьма интригующие результаты анализа смертности от РМЖ у мужчин за последние 20 лет [18]. Как известно, рак молочной (грудной) железы у мужчин встречается исключительно редко; частота возникновения не превышает 1% от всех случаев диагностики заболевания. При этом мужчины имеют более распространенные стадии, HR+/HER2-негативный подтип (>80% всех случаев) и манифестацию болезни в старшей возрастной группе [19]. Отдельных стандартов лечения РМЖ у мужчин не существует ввиду отсутствия крупных рандомизированных исследований в мужской популяции; при планировании лечебной стратегии используется «женский» алгоритм лечения заболевания [19]. На конференции SABCS 2022 представлен крупнейший анализ базы данных SEER с 1990 по 2008 г. с включением 2836 мужчин с РМЖ; доля смертей от РМЖ проанализирована при медиане наблюдения 15,4 года в зависимости от стадии заболевания и статуса лимфоузлов, полученные данные сопоставлены с когортой женщин с РМЖ из базы SEER с аналогичными характеристиками и периодом наблюдения [18]. Так же, как и в женской популяции, риск смерти от РМЖ у мужчин оказался максимальным при III стадии, включая массивное поражение регионарных лимфоузлов (соответствующее статусу N3); рис. 14. При этом основная доля смертей от РМЖ у мужчин приходится не на первую декаду, а спустя более 10 лет после первичного лечения. Для сравнения авторами представлены данные базы SEER, в которой женская популяция с аналогичными неблагоприятными характеристиками РМЖ имела высокий риск рецидивов и смертей в более ранние сроки после первичного лечения (рис. 15) [18, 20, 21].

Каковы бы ни оказались причины подобных различий между женской и мужской популяциями (различная биология опухоли, гендерные факторы или гипотеза «опухолевой спячки»), авторы подчеркивают необходимость исследований по оптимизации адъювантной ЭТ у мужчин с HR+/HER2-негативным РМЖ [18].

Завершает TOP-16 самых интересных исследований по лечению раннего РМЖ анализ влияния метилмалоновой кислоты (ММК) на старческую слабость у больных ранним РМЖ [22]. Интерес к изучению роли ММК вырос в последние годы в связи с накоплением данных о ее связи с возрастом и прогрессированием злокачественных новообразований [23, 24]. ММК является компонентом цикла Кребса, проходит превращение с участием витамина B₁₂, в связи с чем ее накопление в сыворотке крови говорит о дефиците данного витамина у пациентов моложе 70 лет. Однако прямая связь высокой концентрации ММК с дефицитом витамина B₁₂ отсутствует у пожи-

лых людей старше 70 лет [23]. При этом показано влияние ММК на репрограммирование транскрипции опухолевых клеток и приобретении ими агрессивного фенотипа, что может объяснять не только рост злокачественных новообразований с увеличением возраста, но и более агрессивное течение и неблагоприятный прогноз онкологических заболеваний, в том числе и РМЖ, у пациентов старшей возрастной группы [24]. На конференции SABCS 2022 представлен анализ влияния ММК на старческую слабость у 163 больных ранним РМЖ в возрасте ≥70 лет (медиана – 76 лет). Проведено перекрестное исследование связи между концентрацией ММК в сыворотке крови и степенью слабости согласно шкале гериатрической оценки G8. Авторы доказали, что концентрация ММК достоверно увеличивается с возрастом и ассоциируется со старческой слабостью ($p=0,0002$). Среди различных компонентов шкалы гериатрической оценки G8 концентрации ММК больше всего коррелировала с потерей массы тела ($rs=-0,18$; $p=0,02$), подвижностью ($rs=-0,23$; $p=0,002$) и полипрагмазией ($rs=-0,22$; $p=0,005$). Поскольку шкала G8 используется как скрининговый метод для отбора пациентов старшей возрастной группы, нуждающихся в комплексном гериатрическом обследовании ввиду вероятности развития осложнений системной противоопухолевой терапии, прямая связь высокой концентрации ММК с аномальными показателями гериатрической оценки может изменить клинические подходы в лечении пациентов пожилого возраста. Внедрение теста на определение концентрации ММК в сыворотке крови у больных РМЖ старше 70 лет может стать надежным ориентиром для определения лиц высокого риска развития осложнений противоопухолевой терапии, что позволит оптимизировать лечебный алгоритм, избежать токсичности и возможных фатальных осложнений [22].

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.

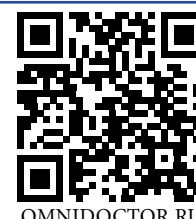
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Censi A. 10 year results of phase 3 trial of low-dose tamoxifen in noninvasive breast cancer. SABCS 2022, VJOncoology.
- Rajan KK. Overall survival following breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy compared with mastectomy for early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. SABCS 2022.
- Krug D. Pathologic complete response and breastconserving surgery are associated with improved prognosis in patients with early stage triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. SABCS 2022, PD15-06 spotlight poster discussion 15.
- Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(2):135-43. DOI:10.1159/000516114
- Kuemmel S, Heil J, Rueland A, et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2022;276(5):e553-62. DOI:10.1097/SLA.0000000000004572
- Montagna G, Mrdutt M, Sun SX, et al. The OPBC-04/EUBREAST-06/OMA Study Oncological Outcomes Following Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) or Targeted Axillary Dissection (TAD) in Breast Cancer Patients Downstaging From Node Positive To Node Negative with Neoadjuvant Chemotherapy. SABCS 2022.
- Boughey JC. Alliance ACOSOG Z11102: impact of breast conservation therapy on local recurrence in pts with MIBC. SABCS 2022, VJOncoology.
- Graeser M, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5887-92. DOI:10.1200/JCO.2008.19.9430
- Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al. GS4-04 Population-based Estimates of Contralateral Breast Cancer Risk among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and PALB2. SABCS 2022.
- Tolaney S, Barry W, Guo H, et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). *J Clin Oncol*. 2017;35(15):511. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.511
- Tolaney S, Tarantino P, Graham N, et al. PD18-02 Adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial (APT) for node-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) breast cancer: final 10-year analyses. SABCS 2022.
- Shao Z, Pang D, Yang H, et al. Final analysis of the phase III PEONY trial: long-term efficacy and safety of neoadjuvant–adjuvant pertuzumab or placebo, plus

- trastuzumab and docetaxel, in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer. *SABCS 2022*.
13. Gupta S, Nair NS, Hawaldar R, et al. GS5-01 Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. *SABCS 2022*.
 14. Johnston S, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. GS1-09 Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. *SABCS 2022*.
 15. Chavez-MacGregor M, Miao J, Pusztai L, et al. GS1-07 Results from a phase III randomized, placebocontrolled clinical trial evaluating adjuvant endocrine therapy +/- 1 year of everolimus in patients with high-risk hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: SWOG S1207. *SABCS 2022*.
 16. Kang I, Forschmiedt JK, Loch MM, et al. Patient-reported Cognitive Impairment in women participating in the RxPONDER trial (SWOG S1007) by menopausal status. *SABCS 2022*.
 17. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary Results from the POSITIVE Trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13). *SABCS 2022*.
 18. Leone J, Hassett MJ, Freedman R, et al. PD6-08 Mortality risks over 20 years in men with stage I-III hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2023;83(Suppl. 5):PD6-08.
 19. Fox S, Speirs V, Shaaban A. Male breast cancer: an update. *Virchows Arch.* 2022;480(1):85-93. DOI:10.1007/s00428-021-03190-7
 20. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):927-35. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3504
 21. Leone JP, Leone J, Zwenger AO, et al. Prognostic Significance of Tumor Subtypes in Women With Breast Cancer According to Stage: A Population-based Study. *Am J Clin Oncol.* 2019;42(7):588-95. DOI:10.1097/COC.0000000000000563
 22. Wu Q, Hatse S, Kenis C, et al. PD6-03 Serum methylmalonic acid concentrations at breast cancer diagnosis strongly correlate with frailty: a retrospective cross-sectional study. *SABCS 2022. Cancer Res.* 2023;83(Suppl. 5):PD6-03.
 23. Boutin M, Presse N, Martineau T, et al. Mass spectrometry analysis of urinary methylmalonic acid to screen for metabolic vitamin B12 deficiency in older adults. *Bioanalysis.* 2020;12(10):693-705. DOI:10.4155/bio-2020-0106
 24. Gomes A, Ilter D, Low V, et al. Age-induced accumulation of methylmalonic acid promotes tumour progression. *Nature.* 2020;585(7824):283-7. DOI:10.1038/s41586-020-2630-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023



По следам SABCS 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику

И.В. Колядина✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии

им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Проведен анализ материала, представленного на конференции SABCS 2022, по лечению распространенного рака молочной железы (мРМЖ); выделены 12 наиболее ярких, креативных и важных рандомизированных и популяционных исследований, результаты которых доложены на устных или постерных сессиях. В лечении HR+HER2-негативного мРМЖ впервые представлены новые и уникальные данные рандомизированного клинического исследования II фазы RIGHT Choice (комбинированная эндокринотерапия с рибосиклибом против химиотерапии при агрессивном течении заболевания, включая висцеральный криз), исследования PACE (комбинированная эндокринотерапия с палбоциклибом после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6, а также целый ряд исследований по выбору оптимальной лечебной стратегии при гормонорезистентном мРМЖ (CAPitello-291, EMERALD, SERENA-2, TROPiCS-02). В лечении предлеченного HER2+ мРМЖ появился безусловный фаворит – трастузумаб дерукстекан; на конференции SABCS 2022 представлены новые данные рандомизированных клинических исследований III фазы (DESTINY-Breast 02 и 03) и 2 крупных популяционных анализа из рутинной практики онкологов Италии и Японии. Среди исследований по распространенному тройному негативному мРМЖ заслуживают внимания результаты двух неординарных клинических исследований II фазы – DORA и ALICE, в которых изучена эффективность и безопасность иммунотерапии с неожиданными комбинаторными партнерами (с олапарибом – в исследовании DORA, с иммуномодулирующей химиотерапией – в исследовании ALICE).

Ключевые слова: новости SABCS, распространенный (метастатический) рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, рибосиклиб, палбоциклиб, терапия гормонорезистентного рака молочной железы, анти-HER2 терапия, трастузумаб дерукстекан, метастазы в головной мозг, тройной негативный рак, иммунотерапия, иммуномодулирующая химиотерапия

Для цитирования: Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. Современная Онкология. 2023;25(1):46–54. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202102

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Following in the footsteps of SABCS 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice: A review

Irina V. Kolyadina✉

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

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

Abstract

A review of the data presented at the SABCS 2022 conference on the treatment of advanced breast cancer (metastatic breast cancer – mBC) was conducted; 12 of the most exciting, creative, and significant randomized and population studies were identified, the results of which were reported at oral or poster sessions. For the first time, new and unique data on the treatment of HR+HER2-negative mBC from the following studies were presented: RIGHT Choice phase II randomized clinical study (combination endocrine therapy with ribociclib versus chemotherapy in aggressive disease, including visceral crisis), PACE study (combination endocrine therapy with palbociclib after disease progression on CDK4/6 inhibitors), and several studies on choosing the optimal treatment strategy for hormone-resistant breast cancer (CAPitello-291, EMERALD, SERENA-2, TROPiCS-02). A clear-cut favorite, trastuzumab deruxtecan, became available in treating pre-treated HER2+ mBC; at the SABCS 2022 conference, new data from a randomized phase III clinical trials (DESTINY-Breast 02 and 03) and two large real-world population analyses from Italy and Japan were presented. Among the studies on advanced triple-negative mBC, noteworthy are the results of two extraordinary phase II clinical studies, DORA and ALICE, which studied the effectiveness and safety of immunotherapy with unusual combinations (with olaparib in the DORA study and with immunomodulatory chemotherapy in the ALICE study).

Keywords: SABCS news, advanced (metastatic) breast cancer, CDK4/6 inhibitors, ribociclib, palbociclib, hormone-resistant breast cancer therapy, anti-HER2 therapy, trastuzumab deruxtecan, brain metastases, triple negative cancer, immunotherapy, immunomodulatory chemotherapy

For citation: Kolyadina IV. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):46–54. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202102

Информация об авторе / Information about the author

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

В декабре 2022 г. в Сан-Антонио, США, состоялась ежегодная международная конференция SABCS, посвященная вопросам диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ), на которой представлены новые уникальные возможности по лечению распространенных стадий заболевания, а также обновленные данные по уже известным и важным рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ). Ключевыми научными направлениями представленных исследований стали вопросы патогенетического лечения метастатического РМЖ (мРМЖ), поиска путей преодоления гормонорезистентности, оптимизации лечения HER2+ распространенного РМЖ и расширения возможностей иммунотерапии тройного негативного (ТН) рака.

Новости в лечении HR+HER2-негативного распространенного РМЖ

Важной новостью конференции SABCS 2022 стало представление первых результатов РКИ II фазы RIGHT Choice, в котором изучена эффективность комбинированной эндокринотерапии (ЭТ) с рибоциклибом против химиотерапии (ХТ) у пременопаузальных женщин с агрессивным HR+HER2-негативным РМЖ [1]. В исследование включены 222 больные пременопаузального возраста (медиана – 44 года) с агрессивным течением заболевания (симптомные висцеральные или невисцеральные метастазы или быстрое прогрессирование заболевания). Следует отметить, что признаки висцерального криза были у 1/2 больных, при этом уровень билирубина крови соответствовал $\leq 1,5$ от верхней границы нормы, а статус ECOG ≤ 2 . Пациентки рандомизированы в соотношении 1:1 в группы:

1) рибоциклиб + ингибиторы ароматазы + овариальная супрессия;

2) ХТ по выбору врача (доцетаксел + капецитабин, или паклитаксел + гемцитабин, или капецитабин + винорелбин). Важно, что согласно дизайну исследования пациентки имели потенциально гормоночувствительный рак (уровень экспрессии ER $> 10\%$) и не получали какой-либо терапии по поводу распространенной стадии до включения в исследование. Контрольные обследования для оценки эффективности лечения проводились 1 раз в 6 нед в первые 12 нед терапии, затем 1 раз в 8 нед до 32 нед, далее – 1 раз в 3 мес. При медиане наблюдения 24 мес лечение рибоциклибом продолжалось у 46% больных, что в 2 раза больше, чем в группе с ХТ (23,6%); прогрессирование заболевания как основная причина отмены терапии отмечено значительно реже на комбинированной ЭТ по сравнению с ХТ (44,6% vs 52,7%). Рибоциклиб обеспечивал значимое снижение риска рецидива на 46% и увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 12,3 до 24 мес; $p=0,0007$ (рис. 1); преимущество назначения рибоциклиба отмечено в большинстве подгрупп, в том числе у больных с висцеральным кризом и гормонорезистентностью (рис. 2) [1].

При этом уровень противоопухолевого ответа был не только высоким (частота объективного ответа – ЧОО – 65,2% vs 60%, клинической эффективности – КЭ – 80,4% vs 72,7% в пользу рибоциклиба), но и быстрым (время до развития ответа – 4,9 мес vs 3,2 мес); рис. 3 и 4 [1].

При анализе безопасности лечения авторами отмечено, что частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) была значительно ниже при терапии рибоциклибом по сравнению с ХТ по выбору врача (1,8% vs 8%), как и частота НЯ, приведших к отмене лечения, – 7,1% vs 23% соответственно; значительно большее число пациенток сохранили дозоинтенсивность терапии при комбинированной ЭТ по сравнению с ХТ (без редукции дозы – 72,3% vs 54% соответственно) [1].

Таким образом, РКИ II фазы RIGHT Choice становится первым исследованием, в котором доказан бенедит комбинированной ЭТ с рибоциклибом на фоне овариальной супрессии у больных пременопаузального возраста с агрессивным течением HR+HER2-негативного РМЖ, включая висцеральный криз. Рибоциклиб демонстрирует значимое преимущество

Рис. 1. ВБП в РКИ II фазы RIGHT Choice [1].
Fig. 1. Progression free survival (PFS) in RIGHT Choice phase II RCT [1].

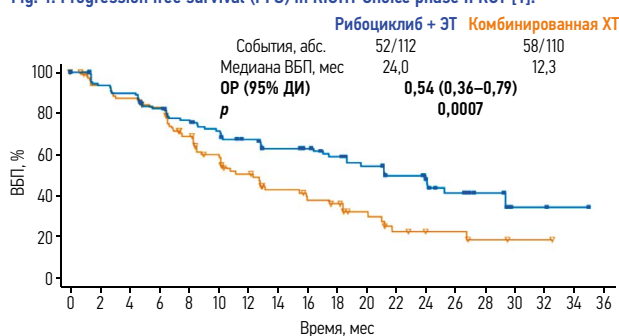


Рис. 2. ВБП в РКИ II фазы RIGHT Choice, анализ в подгруппах [1].
Fig. 2. PFS in RIGHT Choice phase II RCT, subgroup analysis [1].

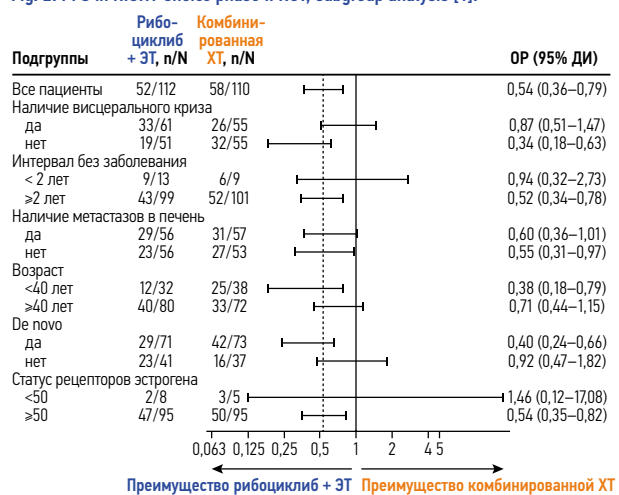
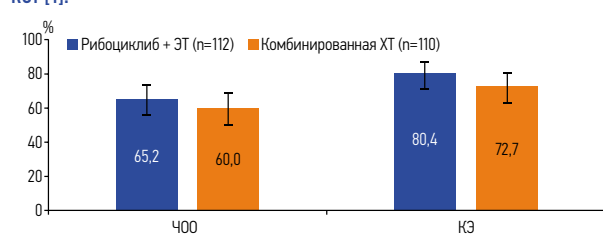


Рис. 3. Уровень ЧОО и КЭ в РКИ II фазы RIGHT Choice [1].
Fig. 3. Objective response rate and clinical efficacy (CE) in RIGHT Choice phase II RCT [1].

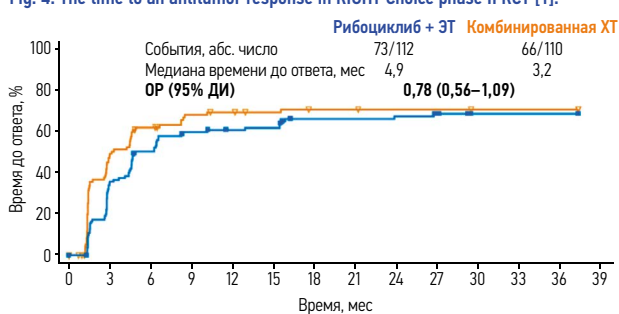


по увеличению ВБП, одновременно мощный и быстрый противоопухолевый ответ, не уступающий комбинированной ХТ, а также благоприятный и управляемый профиль безопасности лечения, что делает данный лекарственный режим (рибоциклиб + ингибиторы ароматазы на фоне овариальной супрессии) возможной опцией выбора в такой сложной клинической ситуации (симптомные висцеральные и невисцеральные метастазы/висцеральный криз) [1].

Комбинированная ЭТ с ингибиторами CDK4/6 является приоритетной стартовой линией лечения HR+HER2-негативного РМЖ [2–4], однако после прогрессирования остается вопрос возможности сохранения ингибиторов циклинзависимых киназ в следующей линии со сменой эндокринного партнера. Такая стратегия оказалась эффективной в исследовании MAINTAIN, представленном на конгрессе ASCO в 2022 г., рибоциклиб со сменой эндокринного партнера показал преимущество перед моноЭТ после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 (палбоциклибе или рибоциклибе) [5].

Аналогичная идея изучена в РКИ II фазы PACE, представленном на конференции SABCS 2022 [6]; 220 больных с

Рис. 4. Время до развития противоопухолевого ответа в РКИ II фазы RIGHT Choice [1].
Fig. 4. The time to an antitumor response in RIGHT Choice phase II RCT [1].



HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной ЭТ с ингибиторами CDK4/6, не получавшие ранее фулвестранта, рандомизированы в группы:

- 1) монотерапии фулвестрантом;
- 2) комбинированной терапии палбоциклиб + фулвестрант;
- 3) комбинированной терапии палбоциклиб + фулвестрант + авелумаб.

Следует отметить, что в исследовании участвовали преимущественно больные в менопаузе (80%), с гормоночувствительным РМЖ (73%), получившие ранее одну линию комбинированной ЭТ (77%), в основном с палбоциклибом (91%), и имевшие длительный ответ на нее (>12 мес – 76%). Висцеральные метастазы были у 60% пациентов, только костное поражение – у 14% [6].

Результаты исследования PACE не показали преимущества в сохранении терапии палбоциклибом у больных после прогрессирования на нем; медиана ВБП была идентична у больных в группе фулвестранта и комбинации палбоциклиб + фулвестрант (4,8 мес vs 4,6 мес, отношение рисков – ОР 1,1, $p=0,62$), рис. 5. Аналогичные результаты получены и для общей выживаемости (ОВ), медиана которой не различалась между 1 и 2-й группами (27,5 мес vs 24,6 мес; ОР 1,02; рис. 6). Добавление иммунотерапии к ЭТ привело к численному, но не значимому увеличению медианы ВБП (до 8,1 мес) и ОВ (до 42,5 мес); см. рис. 6 [6].

Таким образом, сохранение терапии палбоциклибом после прогрессирования на нем, изученное в исследовании PACE, оказалось неэффективной стратегией в отличие от рибоциклиба в исследовании MAINTAIN, что вызвало настоящую дискуссию на конференции в Сан-Антонио о различиях в ингибиторах CDK4/6 [5, 6].

Вопросам лечения CDK4/6-резистентного HR+HER2-негативного РМЖ посвящено несколько интересных и важных РКИ, представленных на конференции SABCS в 2022 г.; среди них исследования CAPitello-291, EMERALD, SERENA-2, TROPiCS-02 [7–10]. Следует отметить, что в исследованиях CAPitello-291 и SERENA-2 принимала участие и наша страна, что еще больше подогревает интерес онкологов к новым данным, представленным в Сан-Антонио в 2022 г. [7, 9].

Изучению эффективности и безопасности комбинации АКТ-ингибитора капивасертиба с фулвестрантом у больных распространенным HR+HER2-негативным РМЖ посвящено РКИ III фазы CAPitello-291 [7]. В исследование включены 708 больных с прогрессированием HR+HER2-негативного РМЖ, которые получили ≤2 линий предшествующей ЭТ или ≤1 линии ХТ по поводу распространенного рака; пациенты не должны были ранее получать ингибиторы mTOR, PIK3CA или АКТ, а также терапию препаратами класса SERD. Рандомизация проведена 1:1 в группы:

- 1) капивасертиб по 400 мг дважды в день, 4 дня терапии и 3 дня перерыва + фулвестрант;
- 2) плацебо + фулвестрант.

Медиана возраста пациентов составила 59 лет; висцеральные метастазы – 67% (у 44% – метастазы в печени), первичную гормонорезистентность на предшествующей ЭТ (в адьювантном режиме или по поводу мРМЖ) имели 1/3 больных;

Рис. 5. ВБП в исследовании PACE [6].
Fig. 5. PFS in PACE study [6].

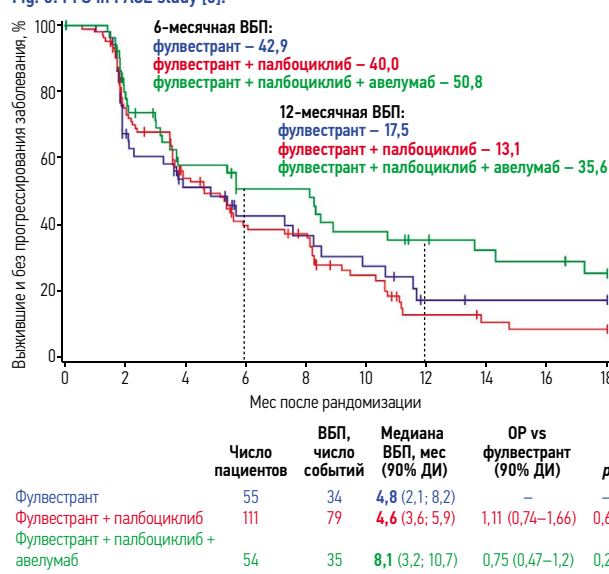
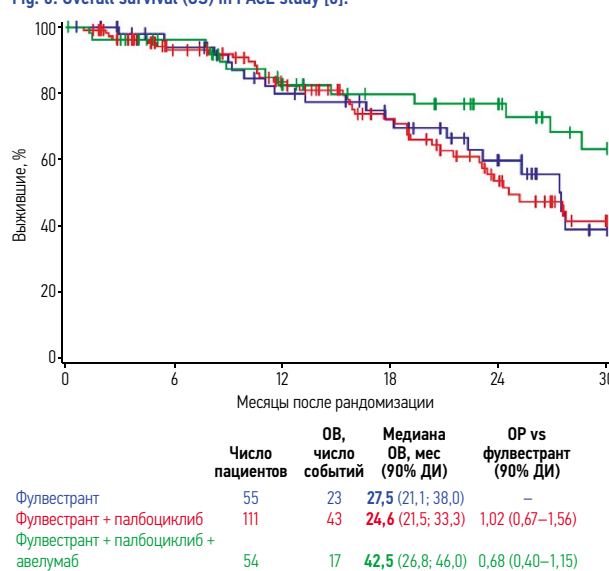


Рис. 6. ОВ в исследовании PACE [6].
Fig. 6. Overall survival (OS) in PACE study [6].



CDK4/6i ранее использованы в 69% случаев. Проведено генетическое исследование методом NGS опухолей пациентов, включенных в исследование, на наличие генетических альтераций в сигнальном пути АКТ; в 289 образцах найдены генетические изменения (альтерации), в том числе мутации генов *PIK3CA*, *AKT1* и *PTEN*, что позволило оценить эффективность лечения не только в общей группе, но и у больных с наличием АКТ-альтераций [7].

При оценке эффективности лечения выявлено преимущество комбинации с капивасертибом перед монотерапией фулвестрантом в увеличении медианы ВБП – 7,2 мес vs 3,6 мес, ОР 0,60 (в общей группе) и 7,3 мес vs 3,1 мес, ОР 0,50 (при наличии АКТ-альтераций), различия высоко значимы [7] (рис. 7).

Бенефит капивасертиба отмечен во всех подгруппах, вне зависимости от возраста, локализации метастазов, наличия первичной/вторичной гормонорезистентности. Добавление капивасертиба к фулвестранту значимо увеличило ЧОО на терапию как в общей группе (22,9% vs 12,2%), так и при наличии АКТ-альтераций (28,8% vs 9,7%), а также значимо снижало риск смерти на 26% в общей группе и на 31% – при наличии АКТ-альтераций (рис. 8) [7].

Рис. 7. ВБП в общей группе (а) и в группе больных с АКТ-альтерацией (b) в исследовании CAPitello-291 [7].
Fig. 7. PFS in the overall group (a) and in the group of patients with AKT alteration (b) in the CAPitello-291 study [7].

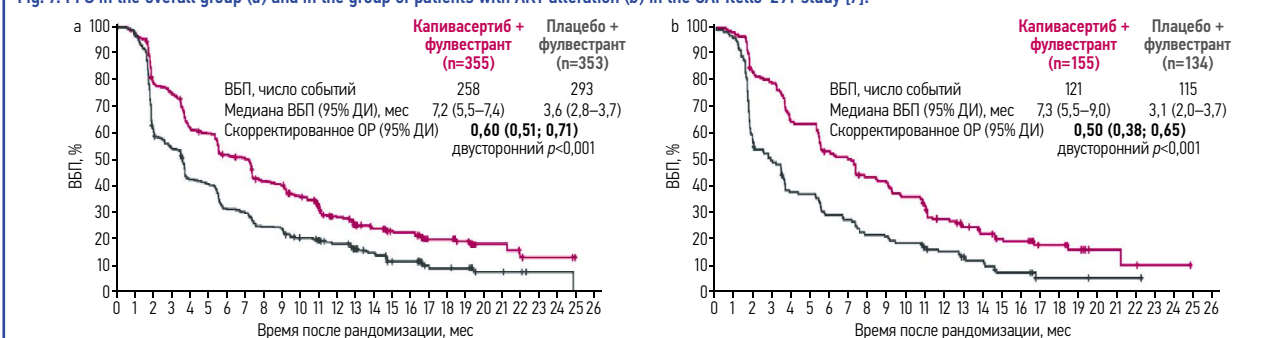
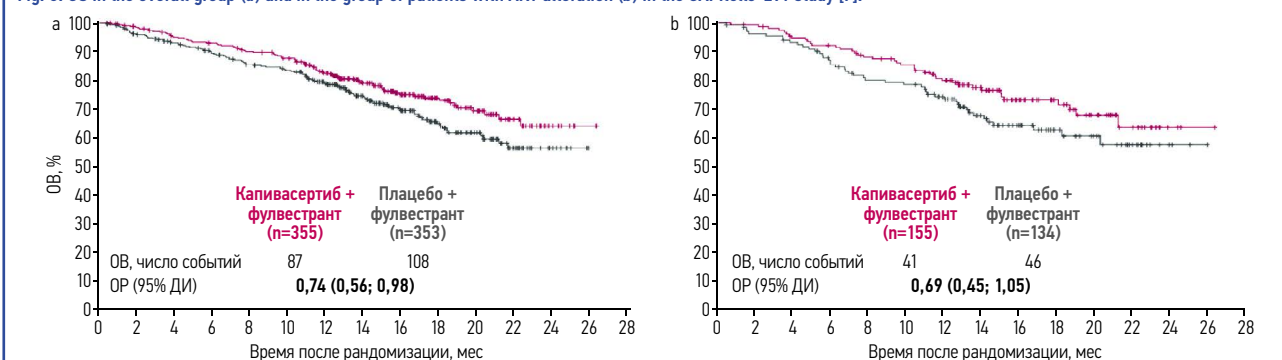


Рис. 8. ОВ в общей группе (а) и в группе больных с АКТ-альтерацией (b) в исследовании CAPitello-291 [7].
Fig. 8. OS in the overall group (a) and in the group of patients with AKT alteration (b) in the CAPitello-291 study [7].



Профиль безопасности лечения был приемлемым; прерывание терапии и редукция дозы из-за НЯ потребовались у 34,9 и 19,7% соответственно; частота СНЯ составила 16% (у 13% – отмена лечения); наиболее частым НЯ на терапии капивасертибом была диарея (72,4% – всех степеней, 9,2% – 3-й степени). Следует отметить, что тщательный отбор пациентов в исследование (не допускались больные с инсулинзависимым сахарным диабетом и с уровнем гликированного гемоглобина $\geq 8,0\%$) позволил избежать развития гипергликемии; частота ее развития в исследовании составила всего 16,3% (2,3% – 3-й степени). Таким образом, в арсенале онкологов для лечения CDK4/6-предлеженного РМЖ появляется новый лекарственный агент капивасертиб, который демонстрирует схожую эффективность как в общей популяции, так и у больных с наличием генетических изменений в АКТ-сигнальном пути, что подчеркивает универсальность его использования у больных с гормонорезистентным мРМЖ [7].

В РКИ III фазы EMERALD изучена эффективность и безопасность терапии эласестрантом – представителем нового класса SERD, селективных деградантов (разрушителей) рецепторов эстрогенов, по сравнению с моноЭТ (фулвестрантом или ингибиторами ароматазы) у больных с гормонорезистентным HR+HER2-негативным мРМЖ [8]. В качестве предшествующего лечения по поводу распространенной стадии пациенты должны были получить ≤ 2 линий ЭТ (одна из них – с ингибиторами CDK4/6) и ≤ 1 линии ХТ; среди факторов стратификации – наличие мутации *ESR1*. На конференции в Сан-Антонио представлен анализ эффективности эласестранта в зависимости от продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 у больных в общей популяции и при мутации *ESR1* [8]. В общей группе больных при продолжительности предшествующей терапии CDK4/6 до 6 мес терапия эласестрантом по сравнению с моноЭТ привела к увеличению медианы ВБП – 2,8 мес vs 1,9 мес; ОР 0,688; при более значимом ответе на предшествующую терапию ингибиторами CDK4/6 (до 12 или до 18 мес) отмечено значимое нарастание медианы ВБП в пользу терапии эласестрантом – 3,8 мес vs 1,9 мес; ОР 0,613 и 5,5 мес vs 3,3 мес; ОР 0,703 соответственно

(табл. 1). Таким образом, 18 мес без прогрессирования переживают 16% пациенток, получивших эласестрант с предшествующей терапией ингибиторами CDK4/6 < 6 мес, 19% пациенток с ингибиторами CDK4/6, полученными до 12 мес, и уже 21% – если терапия CDK4/6 была до 18 мес [8].

Еще более значимый выигрыш от терапии эласестрантом имели пациенты с *ESR1*-мутацией – медиана ВБП составила 4,1 мес vs 1,9 мес (при продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 до 6 мес); ОР 0,517; 8,6 мес vs 1,9 мес (до 12 мес); ОР 0,410 и 8,6 мес vs 2,1 мес (до 18 мес); ОР 0,466 (табл. 2). И как итог терапия эласестрантом приводит к увеличению 18-месячной ВБП с 20,7% (при CDK4/6 < 6 мес) до 28,5% (CDK4/6 – до 12 мес) и до 30,7% (если предшествующая терапия CDK4/6 была до 18 мес) [8].

Таким образом, длительный ответ на предшествующую терапию ингибиторами CDK4/6 прогнозирует и более высокий ответ на терапию эласестрантом, особенно у больных с *ESR1*-мутацией [8].

На конференции в Сан-Антонио представлены первые результаты РКИ II фазы SERENA-2 по оценке эффективности и безопасности монотерапии камизестрантом (представителем нового поколения класса SERD) против фулвестранта при предлеженном HR+HER2-негативном мРМЖ [9]. Пациенты ($n=240$), получившие ≤ 1 линии ЭТ (ингибиторы CDK4/6 были в 50% случаев) и ≤ 1 линии ХТ по поводу HR+HER2-негативного мРМЖ, рандомизированы в группы:

- 1) камизестрант по 75 мг;
- 2) камизестрант по 150 мг;
- 3) фулвестрант.

При независимой оценке терапия камизестрантом показывала преимущество перед фулвестрантом в увеличении ВБП (медиана 7,4 мес при камизестранте в дозе 75 мг, 12,7 мес – при дозе 150 мг vs 3,7 мес – при терапии фулвестрантом), различия высоко значимы (рис. 9) [9].

Следует отметить, что обе дозы камизестранта (75 и 150 мг) показали эффективность в увеличении медианы ВБП при наличии *ESR1*-мутации – 6,3 мес (камизестрант по 75 мг), 9,2 мес (камизестрант по 150 мг) vs 2,1 мес (фулвестрант); у больных с висцеральными метастазами – 7,2 мес, 5,6 мес vs 2,0 мес соот-

Таблица 1. ВБП в исследовании EMERALD в общей группе больных в зависимости от продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 [8]
Table 1. PFS in the EMERALD study in the overall group of patients depending on the duration of previous therapy with CDK4/6 inhibitors [8]

ВБП (95% ДИ)	По меньшей мере 6 мес (87,5%)		По меньшей мере 12 мес (66,7%)		По меньшей мере 18 мес (46,7%)	
	Эласестрант (n=202)	Стандартная ЭТ (n=205)	Эласестрант (n=150)	Стандартная ЭТ (n=160)	Эласестрант (n=98)	Стандартная ЭТ (n=119)
Медиана, мес	2,79 (1,94–3,78)	1,91 (1,87–2,14)	3,78 (2,33–6,51)	1,91 (1,87–3,58)	5,45 (2,33–8,61)	3,29 (1,87–3,71)
Спустя 6 мес	34,4 (26,7–42,1)	19,88 (12,99–26,76)	41,56 (32,30–50,81)	21,72 (13,65–29,79)	44,72 (33,24–56,2)	25,12 (15,13–35,1)
Спустя 12 мес	21,00 (13,57–28,43)	6,42 (0,75–12,09)	25,64 (16,49–34,8)	7,38 (0,82–13,94)	26,70 (15,61–37,8)	8,23 (0,00–17,07)
Спустя 18 мес	16,24 (8,75–23,74)	3,21 (0,00–8,48)	19,34 (9,98–28,7)	3,69 (0,00–9,77)	21,03 (9,82–32,23)	4,11 (0,00–11,33)
ОР (95% ДИ)	0,688 (0,535–0,884)		0,613 (0,453–0,828)		0,703 (0,482–1,019)	

Таблица 2. ВБП в исследовании EMERALD у больных с ESR1-мутацией в зависимости от продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 [8]
Table 2. PFS in the EMERALD study in patients with ESR1 mutation depending on the duration of previous therapy with CDK4/6 inhibitors [8]

ВБП (95% ДИ)	По меньшей мере 6 мес (92,3%)		По меньшей мере 12 мес (71,6%)		По меньшей мере 18 мес (50,0%)	
	Эласестрант (n=103)	Стандартная ЭТ (n=102)	Эласестрант (n=78)	Стандартная ЭТ (n=81)	Эласестрант (n=55)	Стандартная ЭТ (n=56)
Медиана, мес	4,14 (2,20–7,79)	1,87 (1,87–3,29)	8,61 (4,14–10,84)	1,91 (1,87–3,68)	8,61 (5,45–16,89)	2,10 (1,87–3,75)
Спустя 6 мес	42,43 (31,15–53,71)	19,15 (9,95–28,35)	55,81 (42,69–68,94)	22,66 (11,63–33,69)	58,57 (43,02–74,12)	27,06 (13,05–41,07)
Спустя 12 мес	26,02 (15,12–36,92)	6,45 (0,00–13,65)	35,81 (21,84–49,78)	8,39 (0,00–17,66)	35,79 (19,54–52,05)	7,73 (0,00–20,2)
Спустя 18 мес	20,7 (9,77–31,63)	0,00 (–)	28,49 (14,08–42,89)	0,00 (–)	30,68 (13,94–47,42)	0,00 (–)
ОР (95% ДИ)	0,517 (0,361–0,738)		0,410 (0,262–0,634)		0,466 (0,270–0,791)	

ветственно; и у больных после CDK4/6-ингибиторов – 5,5 мес, 3,8 мес vs 2,1 мес соответственно. Кроме того, камизестрант в дозах 75 и 150 мг значимо превосходил фулвезестрант по уровню ОО – 15,7%, 20% vs 11,8% и КЭ – 47,3%, 49,3% vs 38,4% соответственно [9]. Анализ безопасности лечения показал редкую частоту развития НЯ 3–4-й степени (<3%) и отсутствие фатальных проявлений токсичности камизестранта; редукция дозы и отмена терапии были нечастыми. Таким образом, камизестрант, являющийся представителем нового поколения класса SERD, демонстрирует высокую эффективность и безопасность у больных с предлеченным HR+HER2-негативным РМЖ (в том числе после ингибиторов CDK4/6 и при наличии ESR1-мутации), что делает весьма привлекательным дальнейшее изучение препарата как в качестве монотерапии, так и комбинациях [9].

В РКИ III фазы TROPiCS-02 изучена эффективность представителя класса конъюгатов моноклональных антител (ADC) и цитостатиков с анти-TROP2-механизмом действия сацитумаба говитекана (SG) против терапии по выбору врача у 543 больных с предлеченным HR+HER2-негативным распространенным РМЖ (прогрессирование после ≥1 линии ЭТ, включая ингибиторы CDK4/6; прогрессирование после 2–4 линий ХТ по поводу мРМЖ) [10]. Пациенты рандомизированы в группы:

- 1) SG в дозе 10 мг/кг в 1 и 8-й дни каждые 21 день;
- 2) ХТ по выбору врача – ТВВ (капецитабин, винорелбин, гемцитабин или эрибулин).

Терапия SG по сравнению с ТВВ привела к значимому увеличению уровня ОО (21% vs 14%), КЭ (34% vs 22%), медианы продолжительности ответа (8,1 мес vs 5,6 мес), а также значимому увеличению медианы ВБП (5,5 мес vs 4,0 мес; ОР 0,66; $p=0,0003$) и ОВ (14,4 мес vs 11,2 мес; ОР 0,79; $p=0,02$) [10].

Влияет ли уровень экспрессии рецептора TROP2 на эффективность SG, предстояло изучить в дополнительном анализе РКИ TROPiCS-02, который и был представлен на конференции SABCS в 2022 г. Экспрессия TROP2 выявлена в 95% опухолей, в 12% случаев она была низкой (≤ 10), у 24% пациентов – от 10 до 100 баллов и у 58% соответствовала ≥ 100 (H-score). Вне зависимости от уровня экспрессии рецептора TROP2 (<10 ; 10–100 или ≥ 100) терапия SG демонстрировала значимый выигрыш как в отношении безрецидивной выживаемости, так и ОВ, что говорит об отсутствии необходимости в определении уровня экспрессии рецептора TROP2 для назначения SG и прогнозирования его эффективности при HR+HER2-негативном распространенном РМЖ [10].

Новости в лечении HER2+ распространенного РМЖ

На конференции SABCS 2022 доложены результаты четырех интереснейших исследований по изучению эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана (T-DXd) у больных с HER2+ предлеченным мРМЖ. Среди них – 2 РКИ III фазы и 2 крупных популяционных анализа из рутинной практики онкологов Италии и Японии [11–14]. T-DXd является ярким представителем класса ADC, который благодаря своему уникальному строению и механизму действия продемонстрировал сверхэффективность при HER2+ предлеченном мРМЖ в серии крупных рандомизированных исследований II–III фазы [15–18]. Высокое соотношение цитостатика дерукстекана (ингибитора топоизомеразы I) к трастузумабу (индекс DAR 8:1) обеспечивает накопление в опухолевой клетке с гиперэкспрессией рецептора HER2 высокой концентрации T-DXd; после расщепления линкера освободившийся цитостатик, благодаря мембранной проницаемости, свободно выходит из «таргетной» опухолевой клетки и затекает в соседние, даже не содержащие рецептора HER2 (эффект «свидетеля»), что обеспечивает гибель всего гетерогенного пула при HER2+ РМЖ [15, 16].

В Сан-Антонио впервые продемонстрированы данные открытого РКИ III фазы DESTINY-Breast 02, в котором изучена эффективность и безопасность терапии T-DXd против терапии по выбору врача (трастузумаб + капецитабин или лапатиниб + капецитабин) при предлеченном HER2+ распространенном РМЖ. Медиана возраста женщин в исследовании составила 54 года; около 80% были младше 65 лет, со статусом ECOG 0–1, с висцеральными метастазами (около 80%); поражение головного мозга (ГМ) имели 18% больных. Медиана предшествующих линий лечения по поводу мРМЖ – 2 (2 и 3 линии получили 67% пациенток); предшествующая терапия включала трастузумаб (у 100% больных), трастузумаб эмтанзин (T-DM1) – у 100%, пертузумаб (у 78%) и другие режимы лечения [11].

Терапия T-DXd в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед по сравнению с ТВВ привела к значимому снижению риска рецидива на 65% и увеличению ВБП (медиана – 17,8 мес vs 6,9 мес; $p<0,000001$); 1 и 2 года без прогрессирования пережили 62,3 и 42,2% пациенток на T-DXd против 27,2 и 13,9% больных на ТВВ (рис. 10) [11].

При подгрупповом анализе все пациентки имели значимый выигрыш от терапии T-DXd, вне зависимости от возраста, статуса гормональных рецепторов, предшествующей

Рис. 9. ВБП по данным независимой оценки в исследовании SERENA-2 [9].
Fig. 9. PFS according to an independent evaluation in the SERENA-2 study [9].

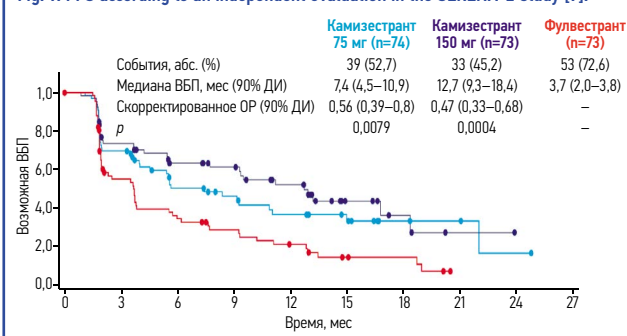


Рис. 10. Анализ ВБП в исследовании DESTINY-Breast 02 [11].
Fig. 10. PFS analysis in DESTINY-Breast 02 study [11].

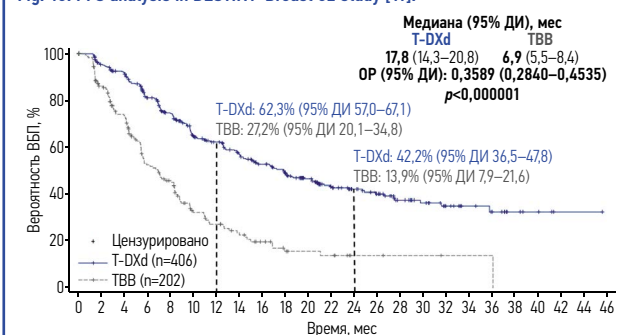
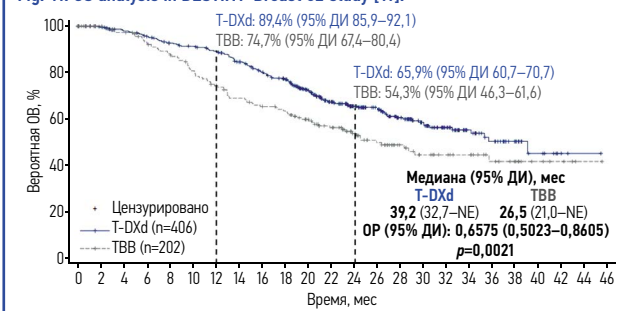


Рис. 11. Анализ ОБ в исследовании DESTINY-Breast 02 [11].
Fig. 11. OS analysis in DESTINY-Breast 02 study [11].



терапии, наличия висцеральных метастазов, числа предшествующих линий лечения и статуса ECOG.

Несмотря на небольшой срок наблюдения (медиана – 21,5 мес), терапия T-DXd привела к значимому снижению риска смерти на 35% и увеличению ОБ (медиана – 39,2 мес vs 26,5 мес; $p=0,0021$); благодаря T-DXd 1 и 2 года пережили 89,4 и 65,9% больных, в то время как при терапии по выбору врача – 74,7 и 54,3% соответственно (рис. 11).

Обращает на себя внимание и высокий уровень ответа на терапию T-DXd: ЧОО достигла 69,7% (включая 14% полных ответов), КЭ составила 82,3%, что значительно больше, чем на TBB: ОО – 29,2%, КЭ – 46%. При оценке безопасности терапии в исследовании DESTINY-Breast 02 не отмечено каких-либо новых сигналов для T-DXd; частота НЯ, приведших к отмене терапии, составила 14,4%, интерстициальная болезнь легких отмечена у 10,4% больных (1–3-й степени – 9,8%; 5-й степени – у 0,5%) [11].

Таким образом, результаты РКИ III фазы DESTINY-Breast 02 подтверждают ранее представленные результаты исследований DESTINY-Breast 01 и 03; T-DXd в настоящий момент является лучшей опцией лечения предоперационного HER2+ распространенного РМЖ [11].

На конференции SABCS в 2022 г. также представлены обновленные результаты исследования DESTINY-Breast 03, в котором сравнивались эффективность и безопасность те-

Рис. 12. ВБП в исследовании DESTINY-Breast 03 (обновленные результаты при медиане наблюдения 28 мес) [12].
Fig. 12. PFS in the DESTINY-Breast 03 study (updated results at a median follow-up of 28 months) [12].

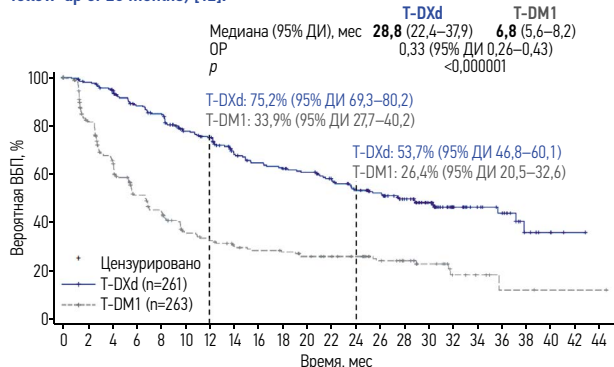
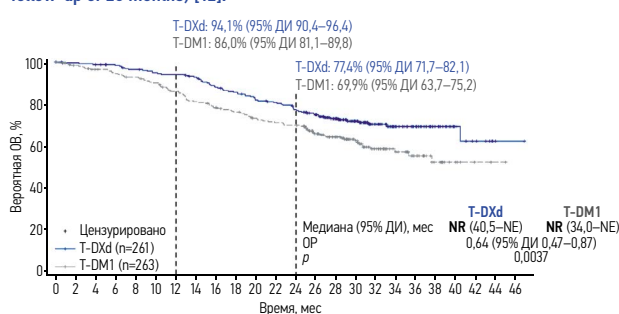


Рис. 13. ОБ в исследовании DESTINY-Breast 03 (обновленные результаты при медиане наблюдения 28 мес) [12].
Fig. 13. OS in the DESTINY-Breast 03 study (updated results at a median follow-up of 28 months) [12].



рапии T-DXd и трастузумаб эмтанзином у больных предлеченным HER2+ РМЖ [12]. DESTINY-Breast 03 – рандомизированное открытое исследование III фазы, в котором 524 пациента получали терапию T-DXd в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед либо T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг 1 раз в 3 нед (рандомизация – 1:1) в качестве 2-й и последующих линий лечения [12, 18]. Следует отметить, что висцеральные метастазы были у 70% больных в исследовании, а поражение ГМ – у 16%. При медиане наблюдения 28 мес на терапии T-DXd оставались 29,2% больных против 6,9% больных на терапии T-DM1; основной причиной отмены лечения стало прогрессирование заболевания, которое было значимо реже в группе T-DXd по сравнению с T-DM1 (36,6% vs 68,2%). Обновленные результаты ВБП демонстрируют 4-кратный выигрыш T-DXd перед T-DM1: медиана ВБП – 28,8 мес vs 6,8 мес, снижение риска рецидива на 67%; 2 года без прогрессирования пережили 53,7% больных в группе с T-DXd против 26,4% больных в группе T-DM1; $p<0,000001$ (рис. 12) [12].

Терапия T-DXd обеспечила значимое снижение риска смерти на 36% и увеличение показателей 2-летней ОБ по сравнению с T-DM1 (77,4% vs 69,9%); $p=0,0037$ (рис. 13). Следует отметить, что выигрыш от терапии T-DXd имели все пациенты, вне зависимости от гормонального статуса опухоли, наличия висцеральных метастазов и поражения ГМ, предшествующего лечения, в том числе и терапии пертузумабом [12].

Ответ на терапию T-DXd был весомым: ЧОО и КЭ достигли 78,5% (включая полные ответы у 21%) и 89,3% соответственно, в то время как на терапии T-DM1 аналогичные показатели составили 35 и 46,4%. При более продолжительном наблюдении за пациентами каких-либо новых сигналов по безопасности не обнаружено, частота развития интерстициальной болезни легких составила 15,2% в группе с T-DXd (все НЯ ≤ 3-й степени) vs 3,1% в группе T-DM1 (аналогично все НЯ ≤ 3-й степени) [12].

Таким образом, обновленные результаты исследования DESTINY-Breast 03 подтверждают высокую эффективность

Рис. 14. Оценка ответа на терапию T-DXd в исследовании ROSET BM [14].
Fig. 14. Assessment of response to T-DXd therapy in the ROSET BM study [14].

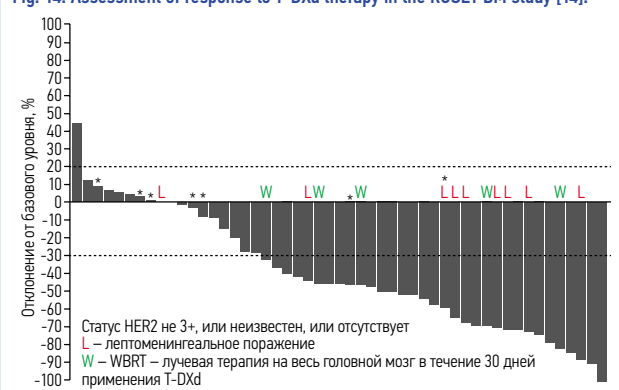
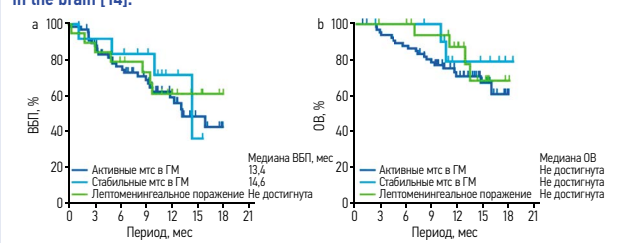


Рис. 15. Показатели ВБП (а) и ОБ (б) в исследовании ROSET BM в зависимости от вида метастазов (мтс) в ГМ [14].
Fig. 15. PFS (a) and OS (b) in the ROSET BM study by the type of metastases in the brain [14].

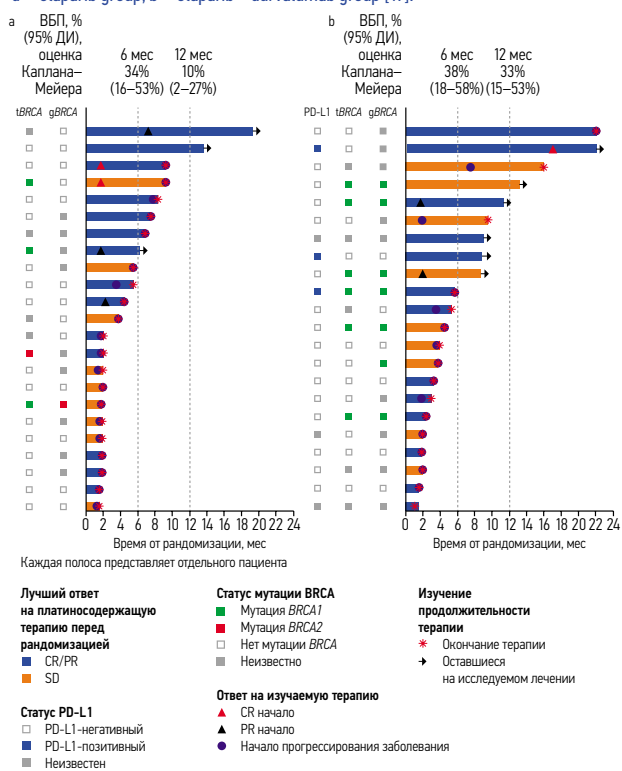


и преимущество T-DXd перед терапией T-DM1, а также приоритет использования препарата в качестве 2-й линии в лечении предлежного HER2+ мРМЖ [12].

Заслуживают особого внимания результаты двух крупных популяционных исследований по анализу эффективности и безопасности терапии T-DXd в рутинной практике онкологов Италии (DE-REAL study) и Японии (ROSET BM study). В исследовании DE-REAL study 143 больных с HER2+ предлежным мРМЖ получали лечение T-DXd в 11 онкологических клиниках Италии [13]. Медиана возраста больных составила 56 лет (33–84); HR+/HR-статус опухоли имели 75/25% пациентов; T-DXd назначался в основном в качестве 3-й и последующих линий (29 и 56% соответственно). Анализ эффективности терапии T-DXd в рутинной практике показал высокую эффективность: ЧОО достигла 68% (в том числе полного ответа – 6%), КЭ – 93%; 1-летняя ВБП составила 56,7% для всей группы (100% – при назначении T-DXd в ≤2-й линии терапии; 54,1% – при назначении T-DXd в ≥3-й линии терапии). Анализ НЯ подтвердил управляемый профиль безопасности терапии T-DXd: НЯ всех степеней отмечены у 56% больных (наиболее частые – тошнота, нейтропения, астения), серьезные НЯ имели 15% больных, среди них интерстициальная болезнь легких отмечена в 2 случаях. Не отмечено ни одного случая НЯ 5-й степени, а также каких-либо новых сигналов по токсичности лечения. Таким образом, DE-REAL study подтверждает высокую эффективность и безопасность терапии T-DXd в лечении HER2+ предлежного мРМЖ. Использование T-DXd в рутинной практике имеет схожие результаты с данными крупных РКИ DESTINY-Breast 01 и 02 (1-летняя безрецидивная выживаемость в исследовании DE-REAL study – 56,7%, ЧОО и КЭ – 68 и 93%), при этом НЯ предсказуемы и управляемы [13].

Второе исследование ROSET BM study посвящено анализу эффективности терапии T-DXd у 104 японских пациентов с HER2+ распространенным РМЖ с поражением ГМ [14]. Важно отметить, что в данное исследование включались пациенты с любым поражением центральной нервной системы вне зависимости от факта применения лучевой терапии (симптомные или асимптомные метастазы,

Рис. 16. ВБП у больных в исследовании DORA в зависимости от BRCA и PD-L1 статуса: а – группа олапариба; б – группа олапариб + дурвалумаб [19].
Fig. 16. PFS in patients in the DORA study depending on BRCA and PD-L1 status: а – olaparib group; б – olaparib + durvalumab group [19].



и/или леptomeningeальное поражение), что делает исследуемую популяцию больных исключительно сложной. Медиана времени от старта терапии T-DXd до централизованной оценки ответа в ГМ, проводимой тремя независимыми специалистами-рентгенологами, составила 56 дней. Большинство больных в исследовании были моложе 65 лет (72%), HR+/HR-негативный статус опухоли отмечен в 57/42% случаев; висцеральные метастазы – в 76%; 79% больных получили ≥3 линии предшествующего лечения по поводу мРМЖ (медиана – 4). У 87% пациентов метастазы в ГМ были активными (в 70% – с леptomeningeальным поражением), стабильные метастазы имели всего 6%, только леptomeningeальное поражение – 2%). Анализ эффективности терапии, представленный на конференции SABCS 2022 для 51 пациента, был впечатляющим; ЧОО для всей группы составила 62,7% (54,1% – при активных метастазах, 77,8% – при леptomeningeальных), частота КЭ к 6 мес лечения достигла 70,6% для всей группы (62,2% – при активных метастазах и 88,9% – при леptomeningeальном поражении); рис. 14 [14].

Показатели ВБП были высоки и не зависели от локализации и активности метастазов: медиана ВБП составила 16,1 мес (в общей группе), 13,4 мес (при активных метастазах в ГМ), 14,6 мес (при стабильных метастазах в ГМ) и не была достигнута при леptomeningeальном поражении. Медиана ОБ не достигнута для всех пациентов в исследовании (рис. 15) [14].

Таким образом, авторы исследования ROSET BM study продемонстрировали высокую эффективность терапии T-DXd в популяции больных с предлежным HER2+ РМЖ с метастатическим поражением ГМ; чрезвычайно важно, что эффективность лечения была высока и не зависела от локализации и активности метастазов, что делает терапию T-DXd универсальной в такой сложной клинической ситуации [14].

Новости в лечении ТН распространенного РМЖ

Среди исследований по лечению ТН мРМЖ заслуживают внимания два небольших, но весьма оригинальных РКИ II фазы – DORA и ALICE [19, 20]. Исследование DORA посвящено оценке эффективности монотерапии PARP-ингибито-

Рис. 17. ВБП в исследовании ALICE: а – общая группа; б – при PD-L1+ статусе; в – при PD-L1- статусе.
Fig. 17. PFS in the ALICE study: а – overall group; б – with PD-L1+ status; в – with PD-L1- status.

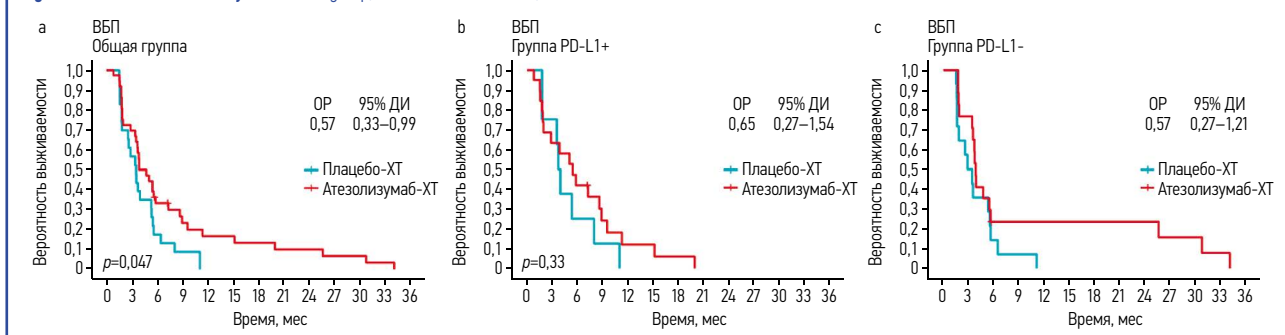


Рис. 18. Бенефит иммуномодулирующей ХТ с атезолизумабом в РКИ IIb фазы ALICE при низком стартовом уровне Treg-лимфоцитов (а) и высоком уровне TILs (б) [21].
Fig. 18. Benefit of immunomodulatory chemotherapy with atezolizumab in the ALICE phase IIb RCT with a low background count of Treg lymphocytes (а) and a high count of TILs (б) [21].

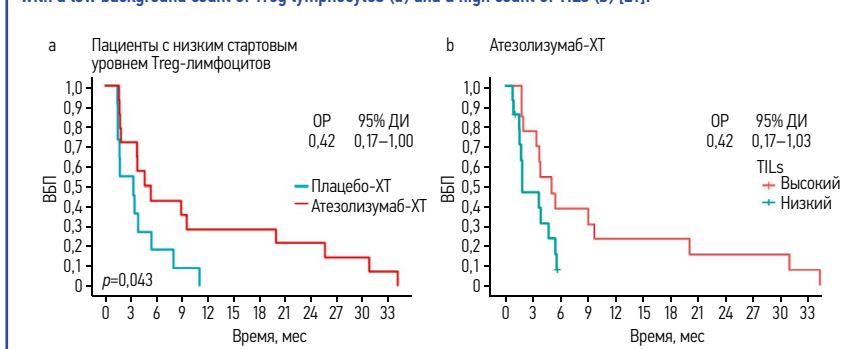
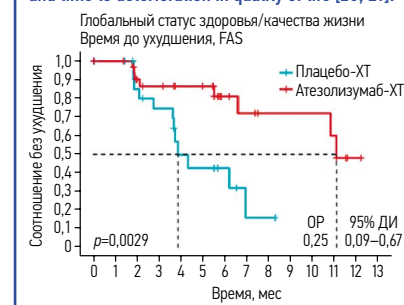


Рис. 19. Влияние иммуномодулирующей ХТ с атезолизумабом в РКИ IIb фазы ALICE на ОВ и времени до ухудшения качества жизни [20, 21].
Fig. 19. Effect of immunomodulatory CT with atezolizumab in the ALICE phase IIb RCT on OS and time to deterioration in quality of life [20, 21].



ром олапарибом по сравнению с комбинацией иммунопрепарата дурвалумаб с олапарибом у больных с ТН мРМЖ с клиническим ответом (полный/частичный или длительная стабилизация) на предшествующую платиносодержащую ХТ, проведенную в качестве 1-й (у 80% больных) и 2-й (у 20%) линий лечения мРМЖ [19]. Уникальность данного исследования заключается не только в том, что пациенты (n=45) получали исследуемую терапию олапарибом ± дурвалумаб в качестве 2 и 3-й линий лечения ТН мРМЖ, но и в том, что лечение не зависело от статуса BRCA и наличия экспрессии PD-L1. У больных проведено исследование крови и ткани опухоли на наличие BRCA1/2-мутаций методом NGS; патогенные мутации выявлены только у 30% больных в исследовании. Результаты оказались весьма интригующими: медиана ВБП в группе олапариба составила 4,0 мес (все пациенты), 5,4 мес (если пациенты имели ранее ОО на терапию препаратами платины) и 2,2 мес (если в ответ на терапию препаратами платины имели стабилизацию); при этом в данной группе только одна пациентка имела подтвержденную BRCA-мутацию. В группе олапариб + дурвалумаб результаты оказались еще значимее: для всех пациентов медиана ВБП достигла 6,1 мес (7,6 мес – с предшествующим ОО на терапию препаратами платины и 4,4 мес – с предшествующей стабилизацией); при наличии BRCA-мутации медиана ВБП на данной комбинации достигла 8,2 мес vs 2,9 мес – при BRCA-негативном статусе. Следует отметить, что в группе олапариб + дурвалумаб у 41% больных показатели ВБП превысили 8 мес, а в 18% случаев превысили 12 мес, и такой «сверхответ» на исследуемую бесцитостатическую комбинацию не ассоциировался с наличием PD-L1+ статуса опухоли, что позволяет задуматься о целесообразности тестирования при ТН РМЖ (рис. 16) [19].

Профиль переносимости лечения был достаточно благоприятным; частота НЯ 3–4-й степени составила 39% (олапариб) и 36% (олапариб + дурвалумаб), отмены терапии по токсичности были редкими. Медиана ОВ достигла 21,7 (группа олапариба) и 18,3 мес (группа комбинации) [19].

Авторы исследования делают вывод, что полученные результаты РКИ II фазы DORA значимо превышают историче-

ский контроль (медиана ВБП около 2 мес при других режимах 2–3-й линий лечения ТН мРМЖ), а сама идея селекции больных для терапии комбинацией PARP ингибиторами с иммунотерапией в зависимости от ответа на предшествующую терапию препаратами платины представляется весьма ценной и требует дальнейшего изучения на большем клиническом материале [19].

Завершает TOP-12 исследований по распространенному РМЖ РКИ IIb фазы ALICE trial, в котором проведен анализ эффективности и безопасности иммуномодулирующей ХТ ± атезолизумаб у больных с ТН мРМЖ [20]. Пациенты (n=70), получившие ≤1 линии предшествующей ХТ по поводу мРМЖ, рандомизированы в 2 группы:

1) химиоиммунотерапии – липосомальный доксорубицин по 20 мг/м² каждые 2 нед с метрономным циклофосфамидом (50 мг в день, 2/4 нед) + атезолизумаб;

2) та же ХТ без атезолизумаба [20].

Выбор такого необычного режима-партнера иммунотерапии имел глубокую научную идею. С одной стороны, липосомальный доксорубицин не требует премедикации глюкокортикоидами, что позволяет избежать их неблагоприятного влияния на эффективность атезолизумаба; с другой стороны, циклофосфан в низких дозах в метрономном режиме снижает уровень супрессорных Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), что может позволить иммунотерапии лучше реализовать противоопухолевый эффект [21]. Следует отметить, что исследование допускало включение больных с предшествующей терапией антрациклинами и циклофосфамидом на этапе лечения раннего РМЖ, но с условием, что после окончания терапии до прогрессирования прошло более 12 мес [20, 21].

Результаты исследования показали преимущество комбинации атезолизумаба с иммуномодулирующей ХТ в значимом снижении риска рецидива на 43% и увеличении медианы ВБП с 3,5 до 4,3 мес (p=0,047); причем как при статусе PD-L1+, так и при PD-L-негативном статусе отмечено численное увеличение ВБП и снижение риска рецидива на 35 (PD-L1+) и на 43% (PD-L1-); рис. 17. Спустя 15 мес лечения 14,7% пациентов из группы химиоиммунотерапии не име-

ли прогрессирования, в то время как в группе без атезолизумаба к данному сроку наблюдения прогрессирование зарегистрировано у всех больных [20, 21].

Химиоиммунотерапия привела к увеличению уровня ОО и КЭ по сравнению с ХТ без атезолизумаба: 27,5% vs 17,9% (ОО) и 50% vs 35,7% (КЭ) соответственно [20, 21].

Согласно дизайну исследования до начала лечения и через 8 нед после старта терапии в крови пациентов определялся уровень Трег-лимфоцитов и было отмечено выраженное снижение уровня Трег в обеих группах (значимое – в группе с атезолизумабом, с 3,28 до 2,33%; $p < 0,0001$, численное – в группе иммуномодулирующей ХТ, с 2,82 до 2,2%; $p = 0,054$). Более того, низкий уровень Трег-лимфоцитов до начала лечения оказался предиктором лучшей эффективности химиоиммунотерапии, так же как и высокий уровень опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в опухоли (рис. 18) [21].

Химиоиммунотерапия с атезолизумабом не привела к значимому увеличению ОВ в исследовании ALICE, но способствовала существенному продлению времени до ухудшения качества жизни (рис. 19) [20, 21].

При этом профиль безопасности был управляемым и предсказуемым; НЯ 3–4-й степени отмечены у 62% больных в группе химиоиммунотерапии и у 43% – в группе без атезолизумаба; иммуноопосредованные НЯ – 10% vs 4% соответственно. НЯ, приведшие к отмене терапии, развились у 18% (при химиоиммунотерапии) vs 7% (без атезолизумаба); не отмечено случаев развития НЯ, приведших к гибели больных [20, 21].

Авторы исследования делают вывод, что идея о синергизме иммуномодулирующей ХТ и атезолизумаба под-

твердилась, а РКИ 2b фазы ALICE стало первым анализом, показавшим возможность комбинации антрациклинов (липосомального доксорубина) и циклофосфида с иммунотерапией, в том числе и у пациентов с наличием предшествующей терапии антрациклинами на этапе лечения раннего РМЖ; однако требуются более многочисленные исследования для подтверждения эффективности такого подхода. Кроме того, будущие исследования позволят ответить на вопрос, действительно ли селекция больных для химиоиммунотерапии требует оценки PD-L1-статуса или более значимым предиктором ее эффективности станет иммуногенный потенциал пациентов (высокий уровень TILs в опухоли и качественный состав лимфоцитов) [20, 21].

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

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

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

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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lu Y-S. Primary Results From the Randomized Phase II RIGHT Choice Trial of Premenopausal Patients With Aggressive HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treated With Ribociclib + Endocrine Therapy vs Physician's Choice Combination Chemotherapy, SABCS 2022, Oral Presentation.
- Рак молочной железы. Клинические рекомендации Минздрава России. Современная онкология. 2021;23(1):5–40 [Breast cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):5–40 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200823
- ESMO Metastatic breast cancer guidelines. Available at: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>. Accessed: 05.01.2023.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 1.2023 – January 27, 2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines>. Accessed: 05.01.2023.
- Kalinsky K, Accordini MK, Chiuzan C, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 17):LBA1004. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1004
- Mayer EL, Ren Y, Wagle N, et al. Palbociclib After CDK4/6i and Endocrine Therapy (PACE): A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab for Endocrine Pre-treated ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Turner NC. Capiasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor- positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Results from the Phase III CAPItello-291 trial. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Bardia A. EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Oliveira M, Pominchuk D, Nowecki Z, et al. Camizestrant, a next generation oral SERD vs fulvestrant in post-menopausal women with advanced ER-positive HER2-negative breast cancer: Results of the randomized, multi-dose Phase 2 SERENA-2 trial. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab Govitecan (SG) vs Treatment of Physician's Choice (TPC): Efficacy by Trop-2 Expression in the TROPICs-02 Study of Patients (Pts) With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (mBC). SABCS 2022. *Cancer Res*. 2023;83(Suppl. 5):GS1-11.
- Krop I, Park YH, Kim S-B, et al. Trastuzumab deruxtecan vs physician's choice in patients with HER2+ unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: primary results of the randomized phase 3 study DESTINY-Breast02. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Hurvitz S. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Botticelli A. (P1-11-13) DE-REAL: Italian multicenter experience of trastuzumab deruxtecan in a real world setting. SABCS 2022, Poster #534596.
- Yamanaka T. (PD7-01) Trastuzumab deruxtecan for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer with brain and/or leptomeningeal metastases: A multicenter retrospective study (ROSET-BM study). SABCS 2022, Poster #534479.
- Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(3):173–85. DOI:10.1248/cpb.c18-00744
- Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097–108.
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610–21. DOI:10.1056/NEJMoal914510
- Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143–54.
- Sammons S. (PD11-12) DORA: A Phase II, Multicenter, International, Non-Comparator Study of Olaparib (O) +/- Durvalumab (D) as a chemotherapy-free maintenance strategy in platinum treated advanced triple-negative breast cancer (aTNBC). SABCS 2022, Poster #534538.
- Kyte JA. (PD11-11) Results from ALICE – Atezolizumab Combined with Immunogenic Chemotherapy in Patients with Metastatic Triple Negative Breast Cancer, a Randomized Phase IIb Trial. SABCS 2022, Poster #534018.
- Røssveold AH, Andresen NK, Bjerre CA, et al. Atezolizumab plus anthracycline-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the randomized, double-blind phase 2b ALICE trial. *Nat Med*. 2022;28(12):2573–83. DOI:10.1038/s41591-022-02126-1



Статья поступила в редакцию /
The article received: 30.01.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.03.2023

OMNIDOCTOR.RU

Влияние ингибиторов CDK4/6 на общую выживаемость пациенток с распространенным HR+/HER2- РМЖ во всей популяции и в особых клинических подгруппах неблагоприятного прогноза

К.С. Гречухина[✉], М.В. Калугин, А.А. Просвирнов, М.В. Сухова, Л.Г. Жукова

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

Аннотация

Увеличение медианы выживаемости без прогрессирования при использовании ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы привело к большим ожиданиям от анализа общей выживаемости пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы. По трем препаратам группы окончательные данные получены в исследованиях MONALEESA-2 и PALOMA-2, при этом статистически значимая разница в медиане общей выживаемости достигнута только при использовании рибосиклиба. В обзоре проанализированы возможные факторы, которые могли повлиять на финальные результаты представленных исследований, а также влияние рибосиклиба на общую выживаемость в клинически неблагоприятных прогностических подгруппах (например, среди пациентов с висцеральными метастазами) и на выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии молекулярно-генетических факторов, ухудшающих выживаемость (Rb, p16, Ki-67, CDKN2A, CCND1, ESR1). Комбинация рибосиклиба и ингибиторов ароматазы доказала свое преимущество в терапии пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы с точки зрения увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Доказана эффективность в подгруппах с клиническими и молекулярными неблагоприятными прогностическими факторами.

Ключевые слова: рак молочной железы, iCDK4/6, рибосиклиб, палбосиклиб, висцеральные метастазы, прогностические факторы

Для цитирования: Гречухина К.С., Калугин М.В., Просвирнов А.А., Сухова М.В., Жукова Л.Г. Влияние ингибиторов CDK4/6 на общую выживаемость пациенток с распространенным HR+/HER2- РМЖ во всей популяции и в особых клинических подгруппах неблагоприятного прогноза. Современная Онкология. 2023;25(1):55–62. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202180

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The effect of CDK4/6 inhibitors on the overall survival in patients with advanced HR+/HER2- BC in the entire population and in special clinical subgroups of unfavorable prognosis: A review

Katerina S. Grechukhina[✉], Maxim V. Kalugin, Andrey A. Prosvirnov, Margarita V. Sukhova, Liudmila G. Zhukova
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

An increase in the median progression-free survival when using cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with aromatase inhibitors led to high expectations from the analysis of the overall survival of patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer. Of the three drugs in the group, the final data were obtained in the MONALEESA-2 and PALOMA-2 studies, while a statistically significant difference in median overall survival was achieved only with the use of ribociclib. The review discusses possible factors that could affect the final results of the presented studies. The effect of ribociclib on the value of OS in clinically unfavorable prognostic subgroups (for example, patients with visceral metastases) and on progression-free survival depending on the expression of molecular genetic factors that worsen patient survival (such as Rb, p16, Ki-67, CDKN2A, CCND1, ESR1) was analyzed. The combination of ribociclib and aromatase inhibitors has proven to be an advantage in the treatment of patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer in terms of increasing both progression-free survival and overall survival. Efficacy has been proven in subgroups with clinical and molecular adverse prognostic factors.

Keywords: breast cancer, iCDK4/6, ribociclib, palbociclib, visceral metastases, prognostic factors

For citation: Grechukhina KS, Kalugin MV, Prosvirnov AA, Sukhova MV, Zhukova LG. The effect of CDK4/6 inhibitors on the overall survival in patients with advanced HR+/HER2- BC in the entire population and in special clinical subgroups of unfavorable prognosis: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):55–62. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202180

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гречухина Катерина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. химио-терапевтическим отд-нием, врач-онколог Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

[✉]Katerina S. Grechukhina – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Введение

Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (iCDK4/6) широко используются в рутинной клинической практике при терапии пациенток с люминальным HER2 негативным (HR+/HER2-) метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). В настоящее время в нашем арсенале есть три препарата группы iCDK4/6: абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб, к внедрению которых привели положительные результаты циклов регистрационных исследований MONARCH, PALOMA (PAL) и MONALEESA (ML) соответственно. Известно, что все три iCDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) увеличивали выживаемость без прогрессирования (ВБП) и в равной степени уменьшали ОР прогрессирования (табл. 1) [1]. С учетом этого факта клиницисты всего мира ждали результатов анализа общей выживаемости (ОВ) при использовании iCDK4/6.

MONARCH 3

В исследовании MONARCH 3 изучали комбинацию абемациклиба с ИА у пациенток с HR+/HER2- мРМЖ, ранее не получавших лечение по поводу распространенной болезни. Согласно опубликованным данным абемациклиб позволил увеличить медиану ВБП (мВБП) практически на 15 мес и снизить относительный риск (ОР) прогрессирования или смерти на 48%: мВБП составила 28,2 и 14,8 мес в группе абемациклиба и плацебо соответственно, ОР 0,53 (95% Доверительный интервал – ДИ 0,42–0,65; $p < 0,0001$). На основании увеличения мВБП абемациклиб в комбинации с ИА одобрили в качестве одной из предпочтительных опций терапии 1-й линии HR+/HER2- мРМЖ [2].

Согласно дизайну исследования первичный анализ ОВ 493 включенных пациенток был запланирован при достижении 189 событий в группе intention-to-treat (ITT) при медиане наблюдения 4,5 года. Данные оставались «незрелыми», в связи с чем основные надежды возлагались на второй анализ. В 2022 г. на Симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио (The San Antonio Breast Cancer Symposium) были представлены обновленные данные по ОВ при использовании комбинации абемациклиба с ИА [3]. На момент анализа наступило 252 события, медиана наблюдения составила 5,8 года, а медиана ОВ (мОВ) – 67,1 мес в группе абемациклиба против 54,5 мес в группе плацебо (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,97; $p = 0,0301$). Несмотря на то что в настоящее время статистической значимости, заложенной дизайном исследования, не достигнуто, стоит отметить, что мОВ в ITT численно выше в группе абемациклиба. Финальный анализ ОВ планируется при наступлении 315 событий в ITT [4].

PALOMA-2

Эффективность и безопасность комбинации палбоциклиба и ИА изучали в исследовании PAL-2. Благодаря палбоциклибу ВБП увеличилась на 13 мес по сравнению с группой моноэндокринотерапии ИА и ОР прогрессирования снизился на 44%: мВБП – 27,6 и 14,5 мес в группе палбоциклиба и плацебо соответственно, ОР 0,56 (95% ДИ 0,46–0,69).

В качестве вторичной конечной точки выбрали ОВ, предполагалось увеличение ее медианы с 34 до 46 мес (приблизитель-

Таблица 1. Краткие данные по ВБП исследований ML-2, PAL-2, MONARCH 3
Table 1. Summary of progression free survival (PFS) in ML-2, PAL-2, MONARCH 3 studies

Параметры	Исследование, абс. (распределение)					
	ML-2, 668 (1:1)		PAL-2, 666 (2:1)		MONARCH 3, 493 (2:1)	
	рибоциклиб + ИА	плацебо + ИА	палбоциклиб + ИА	плацебо + ИА	абемациклиб + ИА	плацебо + ИА
Число пациенток	334	334	444	222	328	165
Медиана ВБП, мес	25,3	16,0	27,6	14,5	28,2	14,8
Отношение рисков (95% ДИ)	0,57 (0,46–0,70)		0,56 (0,46–0,69)		0,53 (0,42–0,65)	

но +35%). Согласно результатам PAL-2, которые появились в 2022 г., статистически достоверные различия между двумя группами не достигнуты: 53,9 мес (95% ДИ 49,8–60,8) против 51,2 мес (95% ДИ 43,7–58,9), ОР 0,96, 95% ДИ 0,78–1,18; $p = 0,3378$.

Таким образом, в исследовании PAL-2 достигнуто абсолютное численное увеличение мОВ, которая перешагнула порог в 50 мес и стала выше расчетной, однако не достигла статистически достоверной разницы. При подгрупповом анализе оказалось, что пациентки с продолжительностью времени без заболевания более 12 мес выигрывали несколько больше ITT: мОВ – 66,3 мес против 47,4 мес в группах палбоциклиба и плацебо соответственно [5, 6].

MONALEESA-2

Роль третьего препарата из группы iCDK4/6, рибоциклиба, в терапии пациенток с HR+/HER2- мРМЖ оценивал цикл исследований ML. До оглашения финальных результатов ML-2 (оценивало эффективность добавления рибоциклиба к летрозолу) было известно, что добавление рибоциклиба к фулвестранту (ML-3) и к ИА у пременопаузальных пациенток (ML-7) привело к увеличению мОВ [7, 8].

В ML-3 добавление рибоциклиба к фулвестранту увеличило мОВ на 12,2 мес: в группе рибоциклиба – 53,7 мес против 41,5 мес в группе фулвестранта (ОР 0,73, 95% ДИ 0,59–0,90) – во всей включенной популяции пациенток. Подгрупповой анализ показал, что более 60% пациенток жили дольше медианы наблюдения, т.е. мОВ в группе рибоциклиба не достигнута, в то время как в группе фулвестранта она составила 51,8 мес (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,88) [9, 10]. Исследование ML-7 включило в себя пременопаузальных пациенток и также оказалось позитивным: в ITT мОВ составила 58,7 мес против 48,0 мес в группах рибоциклиба и в группах «чистой» эндокринотерапии соответственно (ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,96) [11, 12].

Принимая во внимание положительные результаты ML-3 и ML-7, научное сообщество с нетерпением ждало результатов ML-2, которые стали известны в 2022 г. [13]. В этом исследовании, включившем 668 пациенток, комбинация ри-

Информация об авторах / Information about the authors

Калугин Максим Вячеславович – зав. отд. организационно-методической и клинико-экспертной работы, врач-онколог Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-8281-5646

Просвирнов Андрей Александрович – врач-онколог химиотерапевтического отделения Центра амбулаторной онкологической помощи «ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9600-3841

Сухова Маргарита Витальевна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0009-0004-7119-0160

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

Maxim V. Kalugin – Department Head, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-8281-5646

Andrey A. Prosvirnov – Oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-9600-3841

Margarita V. Sukhova – Oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0004-7119-0160

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

боциклиба и летрозола добавила к мВБП 9 мес, снизив риск прогрессирования на 43%: мВБП в группе рибоциклиба – 25,3 мес, плацебо – 16,0 мес (ОР 0,57, 95% ДИ 0,46–0,70). Согласно дизайну ML-2 ОВ выбрана в качестве вторичной конечной точки. Расчетная ОВ ожидалась в пределах приблизительно 47 мес в группе рибоциклиба и 34 мес в группе плацебо. Финальный анализ опубликован после наступления 400 событий в исследовании: 181 (54,2%) в группе рибоциклиба и 219 (65,6%) – плацебо.

Медиана наблюдения в указанном исследовании составила 80 мес, что позволяет в полной мере судить об эффективности лечения и достоверности данных. Исследование ML-2 оказалось позитивным в плане выигрыша в ОВ: рибоциклиб статистически значимо увеличивал мОВ. Кривые ОВ продемонстрированы на рис. 1: мОВ – 63,9 мес (95% ДИ 52,4–71,0) в группе комбинированной терапии и 51,4 мес (95% ДИ 47,2–59,7) в контрольной, риск смерти снижался на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,93; двухсторонний уровень значимости $p=0,008$) [13].

Важно отметить, что увеличение расхождения между «кривыми» ОВ наблюдалось с 20 мес терапии и продолжало увеличиваться по мере дальнейшего наблюдения. При анализе Каплана–Мейера 5-летняя ОВ составила 52,3% (95% ДИ 46,5–57,7) в группе рибоциклиба и 43,9% (95% ДИ 38,3–49,4) в группе плацебо, а 6-летняя – 44,2% (95% ДИ 38,5–49,8) и 32,0% (95% ДИ 26,8–37,3) соответственно [13].

После столь воодушевляющих результатов опубликован дополнительный анализ, который продемонстрировал отсутствие влияния редукции дозы рибоциклиба на мОВ. При снижении его дозы по причине нежелательных явлений на 1 и более ступень мОВ составила 66,0 мес (95% ДИ 57,6–75,7) против 60,6 мес (95% ДИ 42,5–79,2) в группе пациенток, которым не потребовалась редукция (ОР 0,87; 95% ДИ 0,65–1,18) [14].

Может, это ошибка выборки?

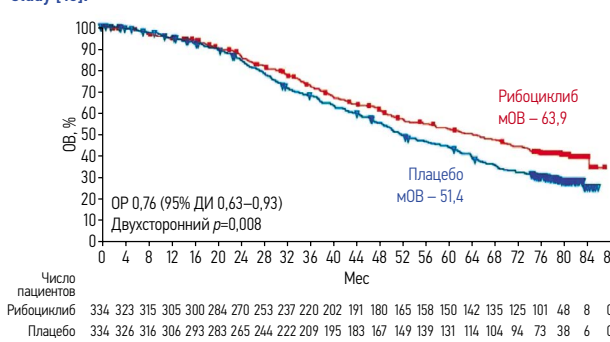
Разнополярные результаты исследований PAL-2 и ML-2 подняли вопросы о возможности непрямого сравнения результатов и причинах различий. Стоит отметить, что мОВ в группе моноэндокринотерапии абсолютно сопоставима (51,2 мес в PAL-2 и 51,4 мес в ML-2), что косвенно свидетельствует о прогностическом равноценности популяций больных в обоих исследованиях, где ОВ была запланированной вторичной конечной точкой, поэтому мощность исследований, а также размер выборки подбирались именно с учетом этого анализа.

Дизайн любого исследования закладывает определенное число пациентов, которые по тем или иным причинам не войдут в финальный анализ (как правило, эта величина составляет приблизительно 15%). Предполагалось, что именно из-за потери данных о части пациенток исследование PAL-2 не достигло вторичных конечных точек. И действительно, согласно последним опубликованным данным результаты невозможно оценить у 13% ($n=59$) в группе палбоциклиба, а в группе плацебо – у 21% ($n=47$). Проведен анализ ОВ без учета этих пациенток, в этом случае мОВ – 51,6 мес в группе палбоциклиба и 44,6 мес в группе плацебо (ОР 0,87, 95% ДИ 0,71–1,07), что вновь не является статистически достоверной разницей.

При трактовке результатов важно критически подходить к интерпретации данных и не сопоставлять напрямую результаты разных клинических исследований (например, в данном случае мОВ в исследованиях PAL-2 и ML-2), так как они различались по дизайну и выборкам. Чтобы сравнить эффективность двух клинически разнородных групп, особенно когда отсутствуют данные прямых сравнительных исследований, используют метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching-adjusted indirect comparisons – MAIC). В процессе MAIC производят «уравнивание» групп с помощью математической статистики, что позволяет привести их к сходным базовым параметрам включенных пациентов [15–17].

Подобный MAIC проводили K. Jhaveri и соавт., результаты которого были озвучены на 13-й Европейской конферен-

Рис. 1. ОВ пациенток в ИТТ в исследовании ML-2 [13].
Fig. 1. Overall survival (OS) of patients in the intention-to-treat group in the ML-2 study [13].



ции по раку молочной железы (13th European Breast Cancer Conference). В этом исследовании сравнивали результаты ВБП и ОВ на фоне терапии рибоциклибом и палбоциклибом. Анализ проводили на основании обновленных данных по ВБП и ОВ в исследованиях ML-2 и PAL-2 [18]. Авторы отмечают, что характеристики пациенток равнозначны, в оба исследования включили сопоставимую долю лиц, у которых заболевание прогрессировало в течение первых 12 мес после завершения неoadъювантной или адъювантной терапии (17,7 и 22,1% соответственно в исследованиях ML-2 и PAL-2). MAIC продемонстрировало численное, но не статистически значимое преимущество в увеличении ВБП (ОР 0,80, 95% ДИ 0,58–1,1; $p=0,187$) и достоверное увеличение ОВ (ОР 0,68, 95% ДИ 0,48–0,96; $p=0,031$) при использовании рибоциклиба.

Возможно, все дело в ВБП-2?

ОВ пациенток, безусловно, складывается из продолжительности жизни не только на изучаемой терапии, но и на последующих линиях лечения. В связи с этим важно проанализировать терапию, которую получали пациентки после завершения исследования, и убедиться, что iCDK4/6 не приводили к снижению ее эффективности как в отношении объективных ответов, так и времени до следующего прогрессирования. В исследовании ML-2 сразу после прогрессирования препарат iCDK4/6 получили 21% пациенток из группы рибоциклиба и 34% из группы плацебо. Длительность терапии следующей линии численно выше у тех женщин, которые получали именно рибоциклиб, а не плацебо [19]. Эти цифры сопоставимы с данными PAL-2, в котором iCDK4/6 после прогрессирования получили 12% пациенток из группы палбоциклиба и 27% из группы плацебо.

Примечательно, что во всех исследованиях ML у пациенток группы рибоциклиба в качестве следующей линии цитостатики использовали реже, чем в группе плацебо, что увеличило время до химиотерапии. В исследовании ML-2 у пациенток группы рибоциклиба необходимость химиотерапии возникала на 11 мес позже группы плацебо: медиана времени до назначения химиотерапии составила 50,6 мес против 38,9 мес (ОР 0,74, 95% ДИ 0,61–0,91). В PAL-2 этот показатель составил 40,4 мес в группе палбоциклиба и 29,9 мес в группе плацебо (ОР 0,73, 95% ДИ 0,59–0,92). Это является достаточно важным аспектом, поскольку стандартное цитотоксическое лечение сопряжено с большей токсичностью и снижением качества жизни пациентов, которые зачастую обеспокоены необходимостью классического химиотерапевтического лечения.

Представленные данные говорят о том, что на уровне статистических смещений PAL-2 и ML-2 сходны во многих показателях: достигнутая мОВ больше расчетной, порядка 15% пациенток недоступны для финального анализа, приблизительно 25–30% из группы плацебо получили сразу iCDK4/6, а увеличение времени до необходимости назначить химиотерапию в обоих исследованиях составило 10–11 мес.

Увеличение ОВ – ключевая конечная точка и «золотой стандарт» клинических исследований в онкологии. Одна-

Таблица 2. Эффективность рибоциклиба, по данным исследований цикла ML, в прогностически неблагоприятных подгруппах, и влияние терапии на ОВ [9, 24]
Table 2. Efficacy of ribociclib according to ML cycle studies in subgroups with unfavorable prognosis and effect of therapy on OS [9, 24]

Факторы	Наличие	ML-2	ML-3	ML-7
Изолированные костные метастазы	Да	мОВ – 72,6 мес против 56,4 мес (ОР 0,78, 95% ДИ 0,50–1,21)	ОР 0,67, 95% ДИ 0,42–1,08	мОВ не достигнута против 51,1 мес (ОР 0,71, 95% ДИ 0,52–0,97)
	Нет	мОВ – 61,5 мес против 50,3 мес (ОР 0,77, 95% ДИ 0,61–0,96)	ОР 0,74 (95% ДИ 0,54–1,01)	мОВ – 58,7 мес против 45,5 мес (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98)
Метастазы в печени или легких	Да	мОВ – 55,5 мес против 51,4 мес (ОР 0,81, 95% ДИ 0,62–1,05)	мОВ – 46,9 мес против 39,4 мес (ОР 0,73, 95% ДИ 0,55–0,98)	мОВ – 50,6 мес против 44,5 мес (ОР 0,84, 95% ДИ 0,62–1,14)
	Нет	мОВ – 70,5 мес против 52,4 мес (ОР 0,71, 95% ДИ 0,53–0,96)	ОР 0,74, 95% ДИ 0,54–1,01	мОВ – 58,8 мес против 50,0 мес (ОР 0,70, 95% ДИ 0,50–0,98)
Метастазы в печени	Да	мОВ – 37,7 мес против 38,1 мес (ОР 0,81, 95% ДИ 0,54–1,24)	–	мОВ – 46,5 мес против 36,1 мес (ОР 0,80, 95% ДИ 0,52–1,24)
	Нет	мОВ – 68,0 мес против 56,9 мес (ОР 0,77, 95% ДИ 0,62–0,97)	–	мОВ не достигнута против 51,7 мес (ОР 0,70, 95% ДИ 0,50–0,98)
Метастазы в легких	Да	мОВ – 59,7 мес против 52,1 мес (ОР 0,81, 95% ДИ 0,61–1,09)	–	мОВ не достигнута против 49,6 мес (ОР 0,78, 95% ДИ 0,54–1,12)
	Нет	мОВ – 66,1 мес против 50,5 мес (ОР 0,72, 95% ДИ 0,55–0,94)	–	мОВ – 58,7 мес против 47,1 мес (ОР 0,76, 95% ДИ 0,57–1,02)

ко доступность современных лекарственных опций после прогрессирования на фоне изучаемой линии лечения, а также заложенный в дизайне исследования «кроссовер» ведут к более позднему «созреванию» окончательных данных по ОВ. В качестве попытки ее предсказать предложена ВБП-2, которая определяется как время от момента рандомизации до прогрессирования на линии терапии, получаемой после прогрессирования. Показатель ВБП-2 прямо коррелирует с показателем ОВ в большей степени, чем привычная ВБП и частота объективного ответа. Более того, предлагается использовать значение ВБП-2 в качестве одной из конечных точек клинических исследований противоопухолевых препаратов [20].

Подтверждают эту мысль и результаты исследований ML-3 и ML-7: до получения окончательных данных по ОВ опубликованы данные по мВБП-2. В обоих исследованиях отмечено увеличение времени до прогрессирования на следующей линии терапии: мВБП-2 в исследовании ML-3 составила 37,4 мес против 28,1 мес (ОР 0,69, 95% ДИ 0,57–0,84), а в ML-7 – 44,2 мес против 31,0 мес (ОР 0,68, 95% ДИ 0,56–0,83) [21, 22].

Возможно, именно в показателе ВБП-2 кроется ответ на важный вопрос «Почему же все-таки результаты двух схожих исследований, PAL-2 и ML-2, оказались абсолютно разными и при сравнимом выигрыше в ВБП преимущество в ОВ достигнуто только при терапии рибоциклибом, а палбоциклиб не оказал влияния на общую продолжительность жизни?». К сожалению, показатели ВБП-2 не опубликованы ни для одного из исследований.

Подгрупповой анализ ОВ клинически неблагоприятных подгрупп в цикле MONALEESA

Известно, что висцеральные метастазы, в особенности при их локализации в печени и/или легких, – неблагоприятный прогностический фактор, негативно влияющий на ОВ пациентов с мРМЖ, в том числе с HR+/HER2- [23].

Исторически так сложилось, что в случае висцеральных метастазов рука онколога непроизвольно тянулась к назначению химиотерапевтических режимов. В связи с этим стали проводить post-hoc подгрупповой анализ эффективности терапии у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами. В клинических исследованиях цикла ML сравнивали эффективность рибоциклиба у пациентов с метастазами в печени и легких. Рибоциклиб в комбинации с классической эндокринотерапией увеличивал ОВ во всех обозначенных подгруппах (табл. 2) [13].

Для оценки суммарной эффективности рибоциклиба проведен объединенный анализ ОВ и ВБП пациенток с висцеральными метастазами, которые получили терапию в рамках исследований ML-2, 3, 7. Результаты стали известны в 2022 г., опубликованы в печатном органе Европейского об-

щества клинических онкологов (European Society for Medical Oncology) [25].

Всего в исследования ML включили 1889 пациенток, из которых у большинства (59,5%; n=1124) были висцеральные метастазы, у 1/4 – метастазы в печени (26,4%; n=498), у 1/3 – висцеральные метастазы и 3 метастатических очага и больше (31,6%; n=597).

В общей подгруппе пациенток с висцеральными метастазами добавление рибоциклиба ассоциировалось со значимым снижением ОР прогрессирования на 39%: мВБП составила 22,1 мес против 12,7 мес (ОР 0,63, 95% ДИ 0,53–0,70). Достигнуто также достоверное снижение ОР смерти на 19%: мОВ – 49,0 мес против 46,5 мес (ОР 0,81, 95% ДИ 0,69–0,94), что отражено на рис. 2, а. Примечательно, что в популяции пациенток, которые получали терапию 1-й линии, применение рибоциклиба ассоциировалось с более длительной мВБП (29,6 мес против 14,7 мес; ОР 0,56, 95% ДИ 0,47–0,67) и ОВ (63,4 мес против 51,8 мес; ОР 0,78, 95% ДИ 0,64–0,96; рис. 3, а) по сравнению с плацебо.

В общей подгруппе пациенток с метастазами в печени рибоциклиб обеспечил снижение ОР прогрессирования на 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,42–0,65) и риска смерти на 29% (ОР 0,71, 95% ДИ 0,57–0,89). мВБП увеличилась при этом на 8 мес (13,4 мес против 5,7 мес), а мОВ – на 4 мес (39,6 мес против 35,4 мес; рис. 2, б). Терапия рибоциклибом в 1-й линии приводила к еще более значимым результатам: в 1,5 раза более длительной мВБП (16,7 мес против 9,8 мес; ОР 0,55, 95% ДИ 0,41–0,74) и численно большей мОВ (44,2 мес против 38,1 мес; ОР 0,77, 95% ДИ 0,55–1,07; рис. 3, б).

Большая опухолевая нагрузка (3 метастатических очага и больше) негативно влияет как на течение заболевания, так и на результаты терапии. В общей популяции при добавлении рибоциклиба мВБП увеличилась на 10 мес (21,3 мес против 11,0 мес; ОР 0,55, 95% ДИ 0,46–0,67), а мОВ – на 9 мес (49,0 мес против 40,4 мес; ОР 0,73, 95% ДИ 0,60–0,90; рис. 2, в). У популяции пациенток, получавших терапию 1-й линии, вновь оказалось более явное преимущество от комбинированного лечения: ОР прогрессирования снизился на 41% при увеличении мВБП на 10 мес (24,8 мес против 14,5 мес; ОР 0,59, 95% ДИ 0,47–0,74). ОР смерти снижался на 20%, а мОВ увеличивалась на 8 мес (57,7 мес против 49,2 мес; ОР 0,80, 95% ДИ 0,62–1,03; рис. 3, в).

Таким образом, объединенный анализ исследований цикла ML продемонстрировал терапевтический «выигрыш» при добавлении к эндокринотерапии рибоциклиба во всех прогностически неблагоприятных подгруппах.

Молекулярный подгрупповой анализ ОВ в цикле MONALEESA

Механизм действия iCDK4/6 предполагает вмешательство в клеточный цикл и его арест, не позволяя переходить опу-

Рис. 2. ОВ пациенток в исследованиях цикла ML, по данным объединенного анализа, в подгруппах с клинически неблагоприятными прогностическими факторами: а – с висцеральными метастазами; б – с метастазами в печени; с – с 3 метастатическими очагами и больше [25].
Fig. 2. OS of patients in ML cycle studies, according to the pooled analysis, in subgroups with clinically unfavorable prognostic factors: a – with visceral metastases; b – with liver metastases; c – with 3 and more metastatic lesions [25].

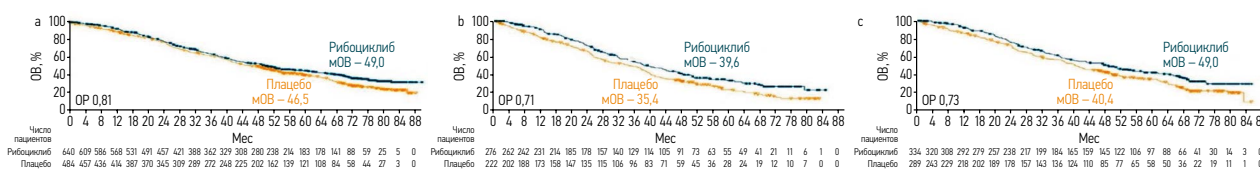
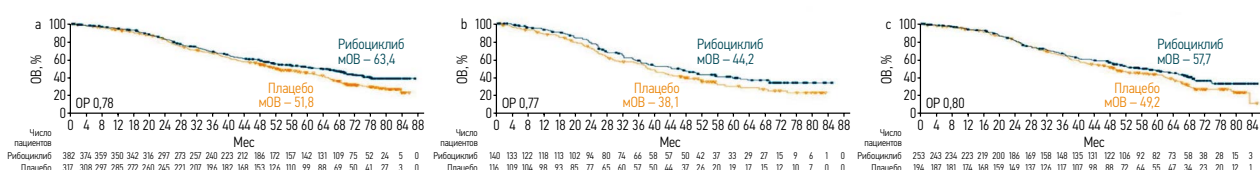


Рис. 3. ОВ пациенток, получавших 1-ю линию терапии в исследованиях цикла ML, по данным объединенного анализа в подгруппах с клинически неблагоприятными прогностическими факторами: а – с висцеральными метастазами; б – с метастазами в печени; с – с 3 метастатическими очагами и больше [25].
Fig. 3. OS of patients receiving the first line therapy in ML cycle studies, according to the pooled analysis in subgroups with clinically unfavorable prognostic factors: a – with visceral metastases; b – with liver metastases; c – with 3 and more metastatic lesions [25].



холевым клеткам в фазу S. В норме любой клеточный цикл реализуется, проходя определенные контрольные точки. Протеиновые киназы контролируют ход клеточного цикла и запускаются под действием циклинов (отсюда и название «циклин-зависимые киназы» – CDK). Среди особо важных контрольных точек можно выделить Rb, который играет роль онкосупрессора. CDK4/6 связывается с циклином D и гиперфосфорилирует Rb, приводя к его инактивации и «разрешая» клетке перейти из фазы G1 в фазу S [26, 27]. Белок p16 также является супрессором клеточного цикла и негативным регулятором комплекса CDK4/6-циклин D [28]. Он кодируется геном *CDKN2A*, снижение экспрессии которого часто наблюдается в клетках РМЖ [29, 30]. Среди неблагоприятных прогностических факторов можно выделить маркер пролиферации клеток Ki-67, который оценивается в рутинной панели иммуногистохимического исследования.

В циклах ML анализировали экспрессию прогностических молекулярных маркеров, в том числе перечисленных, с помощью либо иммуногистохимии, либо теста NanoString nCounter® и влияние экспрессии на ВБП (в отношении ОВ данные еще не опубликованы) [31, 32]. Исследование ML-7 оказалось наиболее скудным со стороны молекулярно-биологических данных, однако в нем также оценивали экспрессию генов *CCND1* и *ESR1*. В ML-2, напротив, изучали широкий спектр молекулярно-генетических маркеров (форест-плот подгруппового анализа мВБП представлен на рис. 4) [33].

Рибоциклич приводит к увеличению мВБП в подгруппах, неблагоприятных не только клинически, но и молекулярно-генетически: ОР прогрессирования снижался во всех подгруппах (табл. 3).

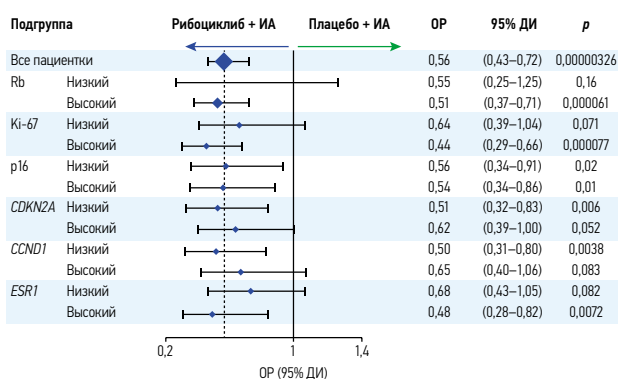
Заключение

Позитивные данные по ОВ в исследовании ML-2 способствовали тому, что в настоящее время именно этой комбинации отдано предпочтение среди всех трех препаратов группы iCDK4/6: данные по MONARCH 3 еще не опубликованы, а результаты исследования PAL-2 оказались статистически не значимы.

Примечательно, что комбинация рибоциклиба с ИА доказала свою эффективность при лечении пациенток даже с неблагоприятными прогностическими факторами: как клиническими (метастазы в печени и легких, большое количество вторичных очагов), так и молекулярно-генетическими (экспрессия Rb, p16, Ki-67, *CDKN2A*, *CCND1*, *ESR1*).

В настоящее время рекомендации Национальной комплексной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network) версии 2.2023, а также консенсус Европей-

Рис. 4. Эффективность рибоциклиба в отношении мВБП у пациенток с различными молекулярно-генетическими характеристиками в исследовании ML-2 [33].
Fig. 4. The efficacy of ribociclib in median PFS in patients with different molecular genetic characteristics in the ML-2 study [33].



ского общества клинических онкологов (ABC-5 ESMO) в качестве выбора терапии распространенного HR+/HER2-РМЖ 1-й линии приводят именно комбинацию ИА с рибоциклибом (с уровнем доказательности 1) [1, 34].

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.

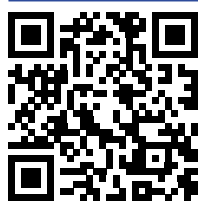
Таблица 3. Влияние экспрессии неблагоприятных прогностических маркеров на мВБП в циклах исследований ML [31, 32]
Table 3. Effect of expression of unfavorable prognostic markers on median PFS in ML study cycles [31, 32]

Факторы	Уровень	ML-2	ML-3	ML-7
Ki-67	Низкий	мВБП не достигнута против 16,5 мес (ОР 0,64, 95% ДИ 0,39–1,04)	мВБП – 19,4 мес против 14,5 мес (ОР 0,61, 95% ДИ 0,41–0,92)	–
	Высокий	мВБП – 19,3 мес против 12,9 мес (ОР 0,44, 95% ДИ 0,29–0,66)	мВБП – 19,1 мес против 12,3 мес (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,89)	–
p16	Низкий	мВБП не достигнута против 16,0 мес (ОР 0,56, 95% ДИ 0,34–0,91)	мВБП – 22,1 мес против 11,9 мес (ОР 0,45, 95% ДИ 0,31–0,65)	–
	Высокий	мВБП не достигнута против 12,9 мес (ОР 0,54, 95% ДИ 0,34–0,86)	мВБП – 16,6 мес против 12,8 мес (ОР 0,72, 95% ДИ 0,49–1,06)	–
Rb	Низкий	мВБП не достигнута против 13,2 мес (ОР 0,55, 95% ДИ 0,25–1,25)	мВБП не достигнута против 12,8 мес (ОР 0,36, 95% ДИ 0,13–0,99)	–
	Высокий	мВБП не достигнута против 14,5 мес (ОР 0,51, 95% ДИ 0,37–0,71)	мВБП – 19,1 мес против 12,8 мес (ОР 0,65, 95% ДИ 0,49–0,85)	–
CCND1	Низкий	мВБП не достигнута против 13,6 мес (ОР 0,50, 95% ДИ 0,31–0,80)	мВБП – 18,6 мес против 11,2 мес (ОР 0,63, 95% ДИ 0,45–0,88)	мВБП – 19,1 мес против 13,6 мес (ОР 0,67, 95% ДИ 0,44–1,02)
	Высокий	мВБП не достигнута против 16,4 мес (ОР 0,65, 95% ДИ 0,40–1,06)	мВБП – 19,4 мес против 14,9 мес (ОР 0,71, 95% ДИ 0,49–1,03)	мВБП – 23,8 мес против 14,6 мес (ОР 0,38, 95% ДИ 0,24–0,61)
CDKN2A	Низкий	мВБП не достигнута против 13,0 мес (ОР 0,51, 95% ДИ 0,32–0,83)	мВБП – 20,6 мес против 11,0 мес (ОР 0,53, 95% ДИ 0,37–0,75)	
	Высокий	мВБП не достигнута против 16,0 мес (ОР 0,62, 95% ДИ 0,39–1,00)	мВБП – 16,4 мес против 14,5 мес (ОР 0,80, 95% ДИ 0,57–1,14)	
ESR1	Низкий	мВБП не достигнута против 13,0 мес (ОР 0,68, 95% ДИ 0,43–1,05)	мВБП – 19,1 мес против 10,8 мес (ОР 0,54, 95% ДИ 0,39–0,77)	мВБП – 22,1 мес против 12,9 мес (ОР 0,57, 95% ДИ 0,36–0,90)
	Высокий	мВБП не достигнута против 18,4 мес (ОР 0,48, 95% ДИ 0,28–0,82)	мВБП – 19,4 мес против 14,9 мес (ОР 0,80, 95% ДИ 0,56–1,15)	мВБП – 27,5 мес против 14,6 мес (ОР 0,57, 95% ДИ 0,36–0,90)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623–49. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155
- Goetz MP, Toi M, Huober J, et al. LBA15 – MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 7):S808–69. DOI:10.1016/annonc/annonc1089
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155
- Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 17):LBA100. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–36. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–16. DOI:10.1056/NEJMoa1903765
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–48. DOI:10.1056/NEJMoa1609709
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1015–24. DOI:10.1016/j.annonc.2021.05.353
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–24. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
- Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):851–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–15. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942–50. DOI:10.1056/NEJMoa2114663
- Hart LL, Bardia A, Beck JT, et al. Impact of ribociclib (RIB) dose modifications (mod) on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA-2. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):1017. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1017
- Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(5):455–63. DOI:10.1016/j.jclinepi.2007.06.006
- Thom H, Jugl SM, Palaka E, Jawla S. Matching adjusted indirect comparisons to assess comparative effectiveness of therapies: usage in scientific literature and health technology appraisals. *Value in Health*. 2016;19(3):A100–1. DOI:10.1016/j.jval.2016.03.1723
- Коротаева ТВ. Результаты оценки сравнительной эффективности применения секукинаума и адалимумаба в лечении псориазического артрита с использованием метода согласованного скорректированного непрямого сравнения. *Современная ревматология*. 2016;10(4):57–63 [Korotaeva TV. Results of evaluating the efficacy of secukinumab versus adalimumab in treating psoriatic arthritis by using the matching-adjusted indirect comparison method. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):57–63 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2016-4-57-63
- Jhaveri K, O'Shaughnessy J, Fasching P, et al. Matching adjusted indirect comparison of PFS & OS comparing ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole as first-line treatment of HR+/HER2- ABC: Analysis based on updated PFS & final OS results of MONALEESA-2 & PALOMA-2. *Eur J Cancer*. 2022;175(Suppl. 1):S2–3. DOI:10.1016/S0959-8049(22)01353-3
- Hamilton E, Spring LM, Fasching PA, et al. P4-01-42: Pooled analysis of post-progression treatments after first-line ribociclib + endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in the MONALEESA-2, -3, and -7 studies. *Cancer Res*. 2023;83(Suppl. 5):P4-01-42. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS22-P4-01-42
- Woodford RG, Zhou DDX, Kok PS, et al. The validity of progression-free survival 2 as a surrogate trial end point for overall survival. *Cancer*. 2022;128(7):1449–57. DOI:10.1002/cncr.34085

21. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. PD2-04. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer Res.* 2021;81(Suppl. 4):PD2-04-PD2-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04
22. Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):1001. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001
23. Carter GC, Mohanty M, Stenger K, et al. Prognostic factors in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (Hr+/her2-) advanced breast cancer: A systematic literature review. *Cancer Manag Res.* 2021;13:6537-66. DOI:10.2147/CMAR.S300869
24. Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
25. Yardley DA, Yap YS, Azim HA, et al. 205P Pooled exploratory analysis of survival in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) and visceral metastases (mets) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) trials. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 7):S629. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.239
26. Konecny GE. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for women's cancer treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(1):42-8. DOI:10.1097/GCO.0000000000000243
27. Weinberg RA. *The Biology of Cancer*. 2nd ed. W.W. Norton & Company, 2013.
28. Krämer A, Schultheis B, Bergmann J, et al. Alterations of the cyclin D1/pRb/p16INK4A pathway in multiple myeloma. *Leukemia.* 2002;16(9):1844-51. DOI:10.1038/sj.leu.2402609
29. Abdelmalak M, Singh R, Anwer M, et al. The Renaissance of CDK Inhibitors in Breast Cancer Therapy: An Update on Clinical Trials and Therapy Resistance. *Cancers (Basel).* 2022;14(21):5388. DOI:10.3390/cancers14215388
30. Sutherland RL, Watts CK, Musgrove EA. Cyclin gene expression and growth control in normal and neoplastic human breast epithelium. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;47(1-6):99-106. DOI:10.1016/0960-0760(93)90062-2
31. Neven P, Petrakova K, Bianchi GV, et al. Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-3 biomarker analyses. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 8):viii113-114. DOI:10.1093/annonc/mdy272.336
32. Lu YS, Hurvitz SA, Su F, et al. In-depth gene expression analysis of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib-containing therapy in the Phase III MONALEESA-7 trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:1018. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1018
33. Andre F, Stemmer SM, Campone M, et al. Abstract CT045: Ribociclib + letrozole for first-line treatment of hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): efficacy by baseline tumor markers. *Cancer Res.* 2017;77(Suppl. 13):CT045. DOI:10.1158/1538-7445.AM2017-CT045
34. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer, ver.2.2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Accessed: 25.02.2023.



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования

Е.О. Голубенко^{✉1}, М.И. Савельева², И.В. Поддубная¹, В.В. Коренная¹

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

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Аннотация

Обоснование. Одним из основных этапов лечения рака молочной железы (РМЖ) является эндокринная терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы. Известно, что 5-летняя адъювантная терапия тамоксифеном (ТАМ) уменьшает риск рецидива болезни на 39%. ТАМ одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 1977 г. в качестве препарата для лечения ER-позитивного РМЖ. Однако спустя некоторое время от момента начала повсеместного применения ТАМ стали появляться сообщения о его отдаленных нежелательных эффектах. Чаще всего – это приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения из влагалища), депрессия, забывчивость, изменение сна, увеличение массы тела и снижение либидо. Но решающее клиническое значение имеют более серьезные нежелательные явления, такие как венозная тромбозоэмболическая болезнь и гиперплазия или рак эндометрия. В статье представлены результаты ретроспективного популяционного исследования по оценке гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) у пациенток с РМЖ на фоне терапии ТАМ, проведенного в 2017 г., одобренного Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Цель. Выявить клинические факторы, которые могут повысить риск развития ГПЭ при приеме ТАМ у пациенток с РМЖ в анамнезе, проживающих в Московском регионе.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены 230 историй болезни пациенток с РМЖ, из которых у 120 пациенток, получавших терапию ТАМ, оценены следующие факторы риска развития ГПЭ: средний возраст, менопаузальный статус, индекс массы тела и длительность терапии ТАМ.

Результаты. Обнаружено, что пациентки, принимающие ТАМ и имеющие ГПЭ, старше ($p=0,017$), чаще находятся в постменопаузе ($p=0,035$), чаще имеют избыточную массу тела ($p=0,023$), более длительно принимают ТАМ ($p=0,028$), чем пациентки, не имеющие ГПЭ.

Заключение. Полученные данные указывают на необходимость постоянного наблюдения врачами-гинекологами пациенток с РМЖ на фоне приема тамоксифена, уделяя особое внимание женщинам из групп повышенного риска, а именно женщинам старшего возраста, находящимся в постменопаузе, имеющим высокие значения индекса массы тела, а также с продолжительностью приема ТАМ более 1,5–2 лет.

Ключевые слова: тамоксифен, рак молочной железы, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия

Для цитирования: Голубенко Е.О., Савельева М.И., Поддубная И.В., Коренная В.В. Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования. Современная Онкология. 2023;25(1):63–67. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202117

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание среди женщин во всем мире, которое ежегодно уносит жизни более чем 500 тыс. человек. В 60–70% случаев РМЖ является гормонозависимым. Эстрогены усиливают пролиферацию клеток опухоли молочной железы, поэтому одним из основных этапов лечения заболевания является эндокринная терапия тамоксифеном (ТАМ) или ингибиторами ароматазы (ИА) [1, 2]. ТАМ, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER), связывается с ER и блокирует регулируемую ими транскрипцию генов, следовательно, подавляет рост опухоли [3]. ТАМ –

препарат выбора для пациенток в пременопаузе с ER-позитивным РМЖ, также может применяться и в постменопаузе вместо ИА [2, 4]. Известно, что 5-летняя адъювантная терапия ТАМ уменьшает риск рецидива болезни на 39% [1]. ТАМ также показал свою эффективность и у пациенток с метастатическим РМЖ: наблюдались уменьшение размеров опухоли и увеличение продолжительности жизни [5]. Однако, по некоторым данным, примерно у 50% пациенток не наблюдается объективного ответа на терапию ТАМ, а у 30% отмечается рецидив заболевания [2, 5].

ТАМ одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 1977 г. после многочисленных крупных рандомизированных клинических исследований

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Голубенко Екатерина Олеговна – врач акушер-гинеколог, соискатель ученой степени каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ИНПО им. проф. Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN-код: 2434-6458

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству 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: drkorennya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

[✉]Ekarerina O. Golubenko – Obstetrician-Gynecologist, Competitor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Marina I. Savelyeva – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN code: 2434-6458

Irina V. Poddubnaya – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., 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: drkorennya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

Clinical factors of the risk of hyperplastic endometry processes on tamoxifen therapy with breast cancer: Retrospective population study

Ekarerina O. Golubenko^{✉1}, Marina I. Savelyeva², Irina V. Poddubnaya¹, Vera V. Korennaya¹

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

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

Background. One of the main stages of the treatment of breast cancer (BC) is endocrine therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors. Five years of adjuvant tamoxifen therapy reduces the risk of disease recurrence by 39%. Tamoxifen was approved by the U.S. Food and Drug Administration in 1977 as a treatment for ER-positive BC. However, sometime after the start of tamoxifen's wide use, reports have been published on its long-term adverse effects. Most common were hot flashes, gynecological symptoms (vaginal dryness, vaginal discharge), depression, forgetfulness, sleep changes, weight gain, and decreased libido. However, more serious adverse events such as venous thromboembolic disease and endometrial hyperplasia or cancer are the most clinically significant. The article presents the results of a retrospective population-based study on assessing hyperplastic processes of the endometrium (HPE) in patients with breast cancer during TAM therapy, conducted in 2017, approved by the Ethics Committee of the Scientific Research of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

Aim. To identify clinical factors that may increase the risk of HPE during tamoxifen therapy in patients with a history of breast cancer living in the Moscow region.

Materials and methods. We retrospectively reviewed 230 case histories of patients with breast cancer. Of these, 120 patients who received TAM therapy had the following HPE risk factors: average age, menopausal status, body mass index, and duration of TAM therapy.

Results. It was found that patients with HPE taking TAM were older ($p=0.017$), more likely to be postmenopausal ($p=0.035$), overweight ($p=0.023$), and received TAM for a longer period ($p=0.028$) than patients without HPE.

Conclusion. The data obtained indicate the need for continuous monitoring by gynecologists of patients with breast cancer taking tamoxifen, paying particular attention to women from high-risk groups, namely older postmenopausal women with high body mass index receiving TAM for more than 1.5–2 years.

Keywords: tamoxifen, breast cancer, endometrial hyperplasia, endometrial cancer

For citation: Golubenko EO, Savelyeva MI, Poddubnaya IV, Korennaya VV. Clinical factors of the risk of hyperplastic endometry processes on tamoxifen therapy with breast cancer: Retrospective population study. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):63–67. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202117

в качестве препарата для лечения ER-позитивного РМЖ. Но спустя некоторое время от момента начала повсеместного применения TAM стали появляться сообщения о его отдаленных нежелательных эффектах. Чаще всего – это приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения из влагалища), депрессия, забывчивость, изменение сна, увеличение массы тела и снижение либидо [6–10]. Но решающее клиническое значение имеют более серьезные нежелательные явления, такие как гиперплазия или рак эндометрия (РЭ) [4–6].

Цель исследования – провести ретроспективную популяционную оценку клинических факторов, которые могут повлиять на риск развития гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) при приеме TAM у пациенток с РМЖ в анамнезе, проживающих в Московском регионе.

Нами поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать частоту назначения TAM при РМЖ в Московском регионе.

2. Оценить частоту развития ГПЭ при приеме TAM.

3. Определить ведущие клинические факторы, которые могут повлиять на риск развития ГПЭ на фоне приема TAM.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы амбулаторные карты 230 пациенток, состоящих на учете в районных онкологических диспансерах Москвы с диагнозом РМЖ на 08.08.2017, у которых оценивались такие факторы риска, как средний возраст, менопаузальный статус, индекс массы тела (ИМТ) и длительность терапии TAM.

Критерии включения:

- диагноз РМЖ (C50.4 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра);
- диагноз установлен не ранее 2007 г.;
- прием гормонотерапии (TAM или ИА) в рекомендуемых дозах.

Критерии исключения:

- тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин);
- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- любые формы нарушения сознания;
- наличие беременности и периода лактации.

Описание выборки. Из 230 пациенток с РМЖ TAM назначен 120 (52,17%) женщинам, ИА – 99 (43,0%) женщинам, при этом данные о варианте гормонотерапии отсутствовали у 11 (4,78%) женщин.

В общей группе ($n=230$) средний возраст составил $68,87 \pm 12,77$ года. Средняя длительность заболевания (на 08.08.2017) – $28,19 \pm 20,23$ мес. Пациентки в пременопаузе составляли 29,13% (67 человек), в постменопаузе – 70,87% (163 человека). По стадиям РМЖ данная группа пациенток распределилась следующим образом: 1a – 31,74% (73 человека), 1b – 0%, 2a – 25,22% (58 человек), 2b – 18,7% (43 человека), 3a – 9,13% (21 человек), 3b – 10,87% (25 человек), 4 – 4,34% (10 человек). Хирургическое лечение проведено у 90,43% (208 человек), хирургическое лечение не проводилось – 5,65% (13 человек), нет данных – 3,92% (9 человек). Химиотерапия: проводилась – 76,52% (176 человек), не проводилась – 15,22% (35 человек), нет данных – 8,26% (19 человек). Лучевая терапия: проводилась – 34,78% (80 человек), не проводилась – 33,47% (77 человек), данных нет – 31,75% (73 человека).

Далее проанализирована частота развития ГПЭ у женщин при приеме TAM, а также изучены предполагаемые факторы риска.

Среди пациенток, принимавших TAM ($n=120$), у 30 (25%) женщин стало известно о наличии ГПЭ, но у 1 (0,83%) женщины ГПЭ выявлены до назначения TAM, а у 5 (4,17%) женщин не удалось однозначно установить дату выявления патологии эндометрия. TAM влияет на обмен эстрогенов, за счет чего может активизировать развитие уже имеющихся,

но не диагностированных ГПЭ. По этой причине все женщины независимо от времени выявления патологии эндометрия включены в исследование.

Все пациентки, принимающие ТАМ, разделены на 2 группы:

1) женщины, у которых на фоне приема препарата выявлены ГПЭ (**исследуемая группа; n=30**);

2) женщины без ГПЭ (**контрольная группа; n=90**).

Для выявления факторов риска развития ГПЭ при приеме ТАМ будет дана сравнительная характеристика каждой из этих двух групп.

Пожилый возраст, менопаузальный статус, повышенный ИМТ, более длительная продолжительность применения ТАМ и наличие аномальных маточных кровотечений являются известными факторами риска развития РЭ у женщин, получавших ТАМ. Кроме того, все женщины как до, так и после менопаузы имеют повышенный риск развития полипов эндометрия, связанных с применением ТАМ, ввиду чего высказано предположение, что пациентки в постменопаузальном периоде, получавшие лечение более 2 лет, имеют более высокую частоту патологии эндометрия [11].

При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Средние значения оценивались путем вычисления среднего арифметического и стандартного отклонения (SD). Межгрупповые различия оценивались при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением χ^2 Пирсона. Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст, менопаузальный статус, ИМТ, длительность приема ТАМ – основные факторы, которые оценены в исследуемых подгруппах. Сводные сравнительные данные представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Средний возраст пациенток в исследуемой группе составил $70,97 \pm 13,89$ года; самой молодой участнице исследования – 37 лет, самой пожилой – 89 лет. Средний возраст пациенток в контрольной группе составил $58,98 \pm 13,75$ года; самой молодой участнице исследования – 25 лет, самой пожилой – 93 года. По нашим данным, средний возраст в контрольной группе оказался достоверно ниже на 11,99 года по сравнению с исследуемой ($p=0,017$).

Таким образом, более старший возраст пациента является неблагоприятным фактором в оценке рисков развития ГПЭ при приеме ТАМ. По данным литературы, среди женщин старше 50 лет коэффициент риска развития РЭ на фоне приема ТАМ составляет 5,33 (95% доверительный интервал – ДИ 2,47–13,17), в то время как у пациенток моложе 49 лет – 1,42 (95% ДИ 0,55–3,81) [12].

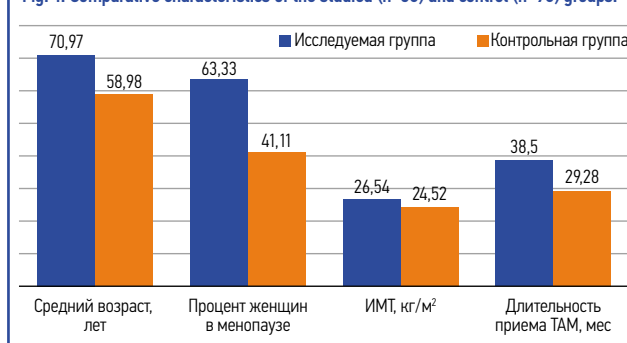
Женщины старше 60 лет по сравнению с женщинами моложе 50 лет реже сообщали о таких побочных эффектах ТАМ как приливы, сухость влагалища, нарушение сна, прибавка массы тела, психоэмоциональная нестабильность [13, 14]. Кроме того, J. Lachance и соавт. показали, что РЭ у женщин старше 65 лет более агрессивен и часто выявляется на более поздних стадиях по сравнению с пациентками младше 45 лет [15].

Менопаузальный статус оказался основным фактором риска в развитии ГПЭ на фоне приема ТАМ. Мы не обладали информацией о менопаузальном статусе пациенток из-за отсутствия записей в амбулаторных картах, поэтому за основу взят средний возраст наступления менопаузы в России – 51 год [16]. В исследуемой группе 11 (36,67%) женщин находились в пременопаузе (младше 51 года), 19 (63,33%) женщин – в постменопаузе (51 год и старше). В контрольной группе 53 (58,89%) женщины находились в пременопаузе (младше 51 года), 37 (41,11%) женщин – в постменопаузе (51 год и старше).

Таблица 1. Факторы риска развития ГПЭ, которые оценены в исследуемых группах
Table 1. Risk factors for the development of endometrial hyperplastic processes, which were assessed in the study groups

Фактор риска	Исследуемая группа (n=30)	Контрольная группа (n=90)	p
Средний возраст, лет	$70,97 \pm 13,89$	$58,98 \pm 13,75$	0,017
Длительность приема ТАМ, мес	$38,50 \pm 16,29$	$29,28 \pm 17,11$	0,028
Процент женщин в постменопаузе	63,33	41,11	0,035
ИМТ, кг/м ²	$26,54 \pm 5,64$	$24,52 \pm 4,27$	0,023

Рис. 1. Сравнительная характеристика исследуемой (n=30) и контрольной (n=90) групп.
Fig. 1. Comparative characteristics of the studied (n=30) and control (n=90) groups.



По данным литературы, у женщин, получавших ТАМ, риск развития инвазивного РЭ оказался в 2,53 раза выше (95% ДИ 1,35–4,97), чем у женщин, получавших плацебо. Повышенный риск в основном затрагивает женщин в возрасте 50 лет и старше. Относительный риск для РЭ у женщин в возрасте 49 лет и младше составил 1,21 (95% ДИ 0,41–3,60), тогда как у женщин в возрасте 50 лет и старше он составил 4,01 (95% ДИ 1,70–10,90) [17].

Но, несмотря на доказанную безопасность в применении препарата у женщин до наступления менопаузы, ГПЭ на фоне приема ТАМ в этой группе регистрируются нередко. Даже в нашей группе они были зафиксированы. Если эти данные перенести на всех женщин, принимающих ТАМ в пременопаузе, то результаты окажутся неутешительными. В настоящее время считается, что генетические полиморфизмы ферментов, участвующих в метаболизме ТАМ – одна из основных причин, которая может повлиять на эффективность и частоту развития побочных эффектов при приеме ТАМ [18]. Возможно поэтому женщины, имеющие высокопенетрантные мутации в генах, продукты которых регулируют метаболизм ТАМ, независимо от их менопаузального статуса могут иметь ГПЭ, инициированные приемом ТАМ.

ИМТ также оказался значимым фактором риска развития ГПЭ. В исследуемой группе средний ИМТ составил $26,54 \pm 5,64$ кг/м², в контрольной группе – $24,52 \pm 4,27$ кг/м² ($p=0,023$). При этом в исследуемой группе (n=30) у 6,67% (n=2) пациенток отмечена недостаточная масса тела (ИМТ < 18,5 кг/м²); у 40% (n=12) – нормальная масса тела (ИМТ – от 18,5 до 25 кг/м²); у 26,67% (n=8) – избыточная масса тела (ИМТ – от 25 до 29,9 кг/м²) и у 26,67% (n=8) выявлено ожирение (ИМТ > 30 кг/м²). В то же время в контрольной группе (n=90) у 2,22% (n=2) пациенток отмечена недостаточная масса тела (ИМТ < 18,5 кг/м²); у 55,56% (n=50) – нормальная масса тела (ИМТ – от 18,5 до 25 кг/м²); у 28,89% (n=26) – избыточная масса тела (ИМТ – от 25 до 29,9 кг/м²) и у 13,33% (n=12) выявлено ожирение (ИМТ > 30 кг/м²). Таким образом, более высокая распространенность ГПЭ обнаружена у пациенток с большими значениями ИМТ (суммы избыточной массы тела и ожирения) – 53,34% против 42,22%, причем средний ИМТ у пациенток с ГПЭ оказался выше, чем у пациенток без ГПЭ ($p=0,023$).

Полученные данные соответствуют данным мировой литературы. В исследовании 2016 г. М. Wise и соавт. продемонстрировали, что ожирение является фактором риска развития ГПЭ и РЭ, диагностированных у женщин в пременопаузе. Оказалось, что при ИМТ $\geq$ 25 кг/м² отношение шансов (ОШ) составило 3,85 (95% ДИ 2,53–5,84); при ИМТ $\geq$ 30 кг/м² ОШ – 5,25 (4,00–6,90); при ИМТ $\geq$ 40 кг/м² ОШ – 19,79 (11,18–35,03) [19]. А. Renehan и соавт. также показали, что повышенный ИМТ является фактором риска в развитии многих онкологических заболеваний, в том числе и РЭ [20]. Однако J. Dignam и соавт. в крупномасштабном исследовании, результаты которого опубликованы в 2003 г., показали, что у женщин с отрицательным статусом лимфоузлов, ER-положительным РМЖ наличие ожирения не связано с существенным увеличением риска рецидива или с изменением эффективности ТАМ. Однако, поскольку ожирение связано с повышенным риском контралатерального РМЖ, других первичных видов рака и общей смертности, избыточная масса тела может повлиять на долгосрочные результаты выживаемости при РМЖ [21].

Средняя продолжительность терапии ТАМ в исследуемой группе составила 38,5 $\pm$ 16,29 мес, в контрольной – 29,28 $\pm$ 17,11 мес. При этом от момента начала приема ТАМ до выявления ГПЭ при ультразвуковом исследовании прошло в 7 (23,34%) наблюдениях меньше 1 года, в 5 (16,67%) наблюдениях – 1–2 года, в 5 (16,67%) наблюдениях больше 10 лет, у 1 (3,34%) женщины ГПЭ выявлен до назначения ТАМ, еще у 12 (40%) женщин не удалось установить дату выявления патологии эндометрия. Длительность приема ТАМ в исследуемой группе оказалась значимо выше, чем в контрольной ($p=0,028$).

Многие авторы считают, что риски развития ГПЭ зависят от длительности приема ТАМ. В исследовании А. Jindal и соавт. показано, что увеличение продолжительности приема ТАМ ассоциировано с увеличенной частотой развития РЭ ($p<0,0001$) [22]. В другом исследовании получены схожие результаты: риск развития РЭ также коррелировал с длительностью приема ТАМ ($p<0,001$). Относительный риск равен 2 (1,2–3,2) для пациенток, принимающих ТАМ от 2 до 5 лет. Для пациенток, принимающих ТАМ более 5 лет, относительный риск составил 6,9 (2,4–19,4) по сравнению с пациентками, не принимающими ТАМ. Максимальная частота выявления как пролиферативных процессов слизистой оболочки матки, так и метапластических и диспластических изменений эндометрия, соответствует сроку приема антиэстрогена между 2 и 3-м годом [23].

Заключение

По результатам проведенного ретроспективного популяционного когортного исследования обнаружено, что средний возраст пациенток, принимающих ТАМ и имеющих ГПЭ, на 11,99 года больше, чем у пациенток, не имеющих ГПЭ на фоне приема ТАМ ($p=0,017$). При этом на момент исследования среди пациенток с РМЖ, принимающих ТАМ, чаще встречались пациентки с ГПЭ, чем без ГПЭ, находящиеся в постменопаузе (63,33% vs 41,11% соответственно; $p=0,035$). Также более высокая распространенность ГПЭ обнаружена у пациенток с большими значениями ИМТ (суммы избыточной массы тела и ожирения) – 53,34% против 42,22%, причем средний ИМТ у пациенток с ГПЭ оказался выше, чем у пациенток без ГПЭ ($p=0,023$). Что касается дли-

тельности приема ТАМ, то она оказалась также выше у пациенток с ГПЭ ($p=0,028$). При этом у 40% пациенток из группы с ГПЭ с момента постановки диагноза и начала терапии ТАМ до выявления патологии эндометрия на ультразвуковом исследовании прошло не более 2 лет. Следует отметить, полученные нами результаты полностью согласуются с данными научной мировой литературы.

Полученные данные указывают на необходимость постоянного наблюдения пациенток с РМЖ на фоне приема ТАМ врачами-гинекологами, уделяя особое внимание женщинам из групп повышенного риска, а именно женщинам старшего возраста (после 51 года), находящимся в постменопаузе, имеющим высокие значения ИМТ, а также с продолжительностью приема ТАМ более 1,5–2 лет. Больным РМЖ, получающим терапию ТАМ, кроме регулярного гинекологического наблюдения необходимо проводить тщательный ультразвуковой мониторинг состояния эндометрия с частотой не реже 1 раза в 6 мес, а при увеличении толщины М-эхо $>$ 12 мм дополнительно использовать гистероскопию и биопсию эндометрия.

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

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

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол №1 от 17 января 2017 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 (protocol №1 dated 17.01.2017). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687–717. DOI:10.1016/S0140-6736(05)66544-0
2. 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
3. Massarweh S, Schiff R. Unraveling the mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: new therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res*. 2007;13(7):50–4. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2540
4. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract*. 2010;6(5):243–6. DOI:10.1200/JOP.000082

5. Schiavon G, Smith IE. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(4):715–36. DOI:10.1016/j.hoc.2013.05.004
6. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J*. 2020;61(4):317–22. DOI:10.3349/ymj.2020.61.4.317
7. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(11):1101–12. DOI:10.1080/14737140.2018.1520096
8. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther*. 2013;139(3):392–404. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.05.005
9. Ganz PA. Impact of tamoxifen adjuvant therapy on symptoms, functioning, and quality of life. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):130–4. DOI:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003450
10. Lorizio W, Wu AH, Beattie MS, et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):1107–18. DOI:10.1007/s10549-011-1893-4
11. Ивашина С.В., Бабаева Н.А. Моцкобили Т.А., и др. Атрофия или гиперплазия эндометрия? Тактика ведения пациенток на фоне антиэстрогенной терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(2):13–9 [Ivashina SV, Babaeva NA, Motokobili TA, et al. Endometrial atrophy or hyperplasia? Patient management tactics against the background of antiestrogen therapy. *PA Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):13–9 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20221102113
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline. London, 2016.
13. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: Pooled results from three countries. *BCR*. 2012;14(3):R91. DOI:10.1186/bcr3206
14. Juneja M, Jose R, Kekre AN, et al. Tamoxifen-induced endometrial changes in postmenopausal women with breast carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;76(3):279–84. DOI:10.1016/S0020-7292(01)00528-8
15. Lachance JA, Everett EN, Greer B, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):470–5. DOI:10.1016/j.ygyno.2005.11.009
16. Серов В.Н. Климактерический период: нормальное состояние или патология. *РМЖ*. 2002;18:791 [Sеров В.Н. Климактерический период: нормальное состояние или патология. *РМЖ*. 2002;18:791 (in Russian)].
17. Rastogi P. Chemoprevention in postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(Suppl. 4):810–5. DOI:10.1097/gme.0b013e318178863e
18. Bergman L, Beelen MLR, Gallee MPW, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet*. 2000;356(9233):881–7.
19. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):689.e1–17. DOI:10.1016/j.ajog.2016.01.175
20. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569–78. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60269-X
21. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1467–76. DOI:10.1093/jnci/djg060
22. Jindal A, Mohi MK, Kaur M, et al. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. *J Midlife Health*. 2015;6(2):59–65. DOI:10.4103/0976-7800.158947
23. Новикова Е.Г., Никанорова Л.В. Длительный прием тамоксифена при распространенном раке молочной железы – преимущества и определенный риск. Высокие технологии в онкологии. Материалы V Всероссийского съезда онкологов (г. Казань, 4–7 октября 2000 г.). РГМУ: РНИОИ, 2000. Т. 3; с. 69–70 [Novikova YeG, Nikanorova LV. Dlitel'nyi priem tamoksifena pri rasprostranennom rake molochnoi zhelezy – preimushchestva i opredelennyy risk. *Vysokie tekhnologii v onkologii. Materialy V Vserossiiskogo s'ezda onkologov* (g. Kazan', 4–7 oktiabria 2000 g.). RGMU: RNIoi, 2000. T. 3; p. 69–70 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

Влияние лучевой терапии на развитие осложнений при одномоментной аутологичной реконструкции молочной железы DIEP-лоскутом у больных раком молочной железы

И.С. Дуадзе^{1,2}, А.Д. Каприн^{3,4}, А.Д. Зикийаходжаев^{1,2,4}, И.В. Решетов¹, Ф.Н. Усов², Е.А. Рассказова², А.С. Сухотыко⁵, М.В. Старкова², Д.В. Багдасарова², Д.Ш. Джабраилова², Ш.Г. Хакимова⁶

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

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация

Реконструкция молочной железы (МЖ) после комплексного онкологического лечения является актуальным вопросом в связи с высоким уровнем заболеваемости раком МЖ (РМЖ).

Цель. Провести анализ влияния послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) на частоту развития жирового некроза при одномоментной аутологичной реконструкции МЖ DIEP-лоскутом и оценить количество осложнений в группах с проведением и без проведения послеоперационной ЛТ, а также определить факторы риска развития осложнений.

Материалы и методы. Ретроспективно изучена медицинская документация 34 больных РМЖ, которым выполнена одномоментная реконструкция МЖ с использованием DIEP-лоскута после кожносубкутанной/подкожной мастэктомии с последующим проведением и без проведения ЛТ. Оценена частота осложнений в группах с проведением и без проведения послеоперационной ЛТ.

Результаты. Осложнения развились у 22 (64,7%) пациенток из 34. Легкие осложнения развились у 6 (17,6%) больных (расхождение краев послеоперационной раны передней брюшной стенки). Осложнения средней степени тяжести развились у 12 (35,3 %) пациенток. Тяжелые осложнения развились у 4 (11,8%) больных. Из 22 пациенток у 7 (20,6%) в отсроченном периоде возникли участки жирового некроза после проведения дистанционной ЛТ, у 3 (8,8%) пациенток – без проведения ДЛТ (участки до 5 см). Иссечение участка жирового некроза лоскута выполнено в 2 (5,9%) случаях под местной анестезией, остальным иссечение участков жирового некроза не проводилось. Процент развития осложнений был выше в группе пациенток с ожирением (20,6%).

Заключение. При проведении ЛТ после реконструкции МЖ DIEP-лоскутом частота развития жирового некроза лоскута была выше. Ожирение является фактором риска развития интраоперационных и послеоперационных осложнений у пациенток с одномоментной реконструкцией МЖ DIEP-лоскутом, так как частота развития осложнений была выше в группе пациенток с ожирением.

Ключевые слова: аутологичная реконструкция молочной железы, перфорантные лоскуты, реконструктивно-пластическая хирургия, DIEP-лоскут, рак молочной железы, аутологичные лоскуты, свободные лоскуты

Для цитирования: Дуадзе И.С., Каприн А.Д., Зикийаходжаев А.Д., Решетов И.В., Усов Ф.Н., Рассказова Е.А., Сухотыко А.С., Старкова М.В., Багдасарова Д.В., Джабраилова Д.Ш., Хакимова Ш.Г. Влияние лучевой терапии на развитие осложнений при одномоментной аутологичной реконструкции молочной железы DIEP-лоскутом у больных раком молочной железы. Современная Онкология. 2023;25(1):68–72.

DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202080

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дуадзе Илона Селимовна – аспирант каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), сотр. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: ilona.duadze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9577-584X; SPIN-код: 4663-9473

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 ФГАУ ВО РУДН, акад. РАО. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Зикийаходжаев Азизжон Дильшодович – д-р мед. наук, доц. каф. онкологии, радиологии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. отд.-нием онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко ФГАУ ВО РУДН. E-mail: azizz@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7141-2502

Решетов Игорь Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0909-6278

[✉]Ilona S. Duadze – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: ilona.duadze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9577-584X; Spin code: 4663-9473

Andrei 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

Aziz D. Zikiryakhodzhaev – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: azizz@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7141-2502

Igor V. Reshetov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0909-6278

Influence of radiation therapy on the development of complications in single-stage autologous breast reconstruction with a DIEP-flap in breast cancer patients: a retrospective study

Ilona S. Duadze^{1,2}, Andrey D. Kaprin^{3,4}, Aziz D. Zikiryakhodzhaev^{1,2,4}, Igor V. Reshetov¹, Fedor N. Usov², Elena A. Rasskazova², Anna S. Sukhotko⁵, Marianna V. Starkova², Daria V. Bagdasarova², Dzhamilya Sh. Dzhabrailova², Shakhnoza G. Khakimova⁶

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

²Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

³National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁵Botkin Hospital, Moscow, Russia;

⁶Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Abstract

Breast reconstruction after complex oncological treatment is an urgent issue due to the high incidence of breast cancer.

Aim. To analyze the effect of postoperative radiotherapy on the incidence of fat necrosis in single-stage autologous breast reconstruction with a DIEP flap and to evaluate the number of complications in groups with and without postoperative radiotherapy, as well as to determine the risk factors for complications.

Materials and methods. The medical records of 34 breast cancer patients who underwent one-stage breast reconstruction using a DIEP flap after skin-sparing/subcutaneous mastectomy with and without subsequent radiation therapy were retrospectively studied. The frequency of complications in groups with and without postoperative radiation therapy was assessed.

Results. Complications developed in 22 (64.7%) patients out of 34. Mild complications developed in 6 (17.6%) patients (divergence of the edges of the postoperative wound of the anterior abdominal wall). Complications of moderate severity developed in 12 (35.3%) patients. Severe complications developed in 4 (11.8%) patients. Out of 22 patients, 6 (17.4%) patients developed areas of fat necrosis after remote radiation therapy in the delayed period, 4 (11.8%) patients, without ESWL, also developed fat necrosis of a part of the flap (areas up to 5 cm). Excision of the area of fat necrosis of the flap was performed in 2 (5.9%) cases under local anesthesia, the rest of the areas of fat necrosis were not excised. The percentage of complications was higher in the group of patients with obesity (20.6%), which indicates that obesity is a risk factor for the development of intraoperative and postoperative complications in patients with simultaneous breast reconstruction with a DIEP flap.

Conclusion. During radiotherapy after breast reconstruction with a DIEP flap, the incidence of fat necrosis of the flap was higher. Obesity is a risk of intraoperative and postoperative complications in patients with simultaneous increased breast reconstruction with a DIEP flap, since the incidence of complications was in the group of patients with obesity.

Keywords: autologous breast reconstruction, perforator flaps, reconstructive plastic surgery, DIEP flap, breast cancer, autologous flaps, free flaps

For citation: Duadze IS, Kaprin AD, Zikiryakhodzhaev AD, Reshetov IV, Usov FN, Rasskazova EA, Sukhotko AS, Starkova MV, Bagdasarova DV, Dzhabrailova DSh, Khakimova ShG. Influence of radiation therapy on the development of complications in single-stage autologous breast reconstruction with a DIEP-flap in breast cancer patients: a retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):68–72. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202080

Информация об авторах / Information about the authors

Усов Федор Николаевич – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: fedus70@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9510-1434

Рассказова Елена Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: rasskaz2@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0307-8252

Сухотко Анна Сергеевна – канд. мед. наук, врач-онколог онкохирургического отд-ния №71 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: syxotya26@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2337-5919

Старкова Марианна Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: mariannastarkova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4141-8414

Багdasarова Дарья Валерьевна – аспирант МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9195-4181

Джабраилова Джамиля Шринбековна – врач-онколог общеклинического отд. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: jamijabrailova17@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-7283-2530

Хакимова Шахноз Голибовна – канд. мед. наук, доц. каф. детской хирургии и курса онкологии ТашПМИ. E-mail: shahnoz_hakimova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6660-4649

Fedor N. Usov – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: fedus70@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9510-1434

Elena A. Rasskazova – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: rasskaz2@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0307-8252

Anna S. Sukhotko – Cand. Sci. (Med.), Botkin Hospital. E-mail: syxotya26@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2337-5919

Marianna V. Starkova – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: mariannastarkova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4141-8414

Daria V. Bagdasarova – Graduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9195-4181

Dzhamilya Sh. Dzhabrailova – Oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: jamijabrailova17@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-7283-2530

Shakhnoza G. Khakimova – Cand. Sci. (Med.), Tashkent Pediatric Medical Institute. E-mail: shahnoz_hakimova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6660-4649

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний женского населения в России в 2020 г. (21,7%), при этом отмечается постоянная тенденция к его росту. В 2020 г. в России зарегистрирован 64 951 новый случай РМЖ. Средний возраст заболевших составил 61 год. Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель) на территории РФ – 1,96% (47,39 на 100 тыс. населения за 10 лет). Кумулятивный риск развития РМЖ в 2020 г. составил 5,33% при продолжительности жизни 74 года. В структуре смертности женского населения удельный вес РМЖ составляет 15,9%. Абсолютное число умерших от РМЖ в 2020 г. – 21 462 человека, средний возраст – 66,7 года. Стандартизованный показатель смертности от РМЖ снизился за последние 10 лет на 1,15%. Кумулятивный риск умереть от РМЖ у женщин в 2020 г. составил 1,54% [1].

Актуальность проблемы крайне высока, и перед медицинским сообществом постоянно встают новые вопросы, касающиеся не только увеличения показателей выживаемости пациенток с РМЖ, но и снижения риска рецидивов и отдаленного метастазирования, а также повышения качества жизни. При проведении хирургического лечения больных РМЖ реконструкция МЖ является неотъемлемой частью лечения, так как она способствует существенному улучшению качества жизни пациенток [2].

На сегодняшний день доступны разнообразные подходы, и реконструкция МЖ с учетом показаний доступна практически каждой женщине в развитых странах. Реконструкция МЖ представляет собой хирургическое восстановление формы и объема МЖ, а также сосково-ареолярного комплекса с целью полноценной реабилитации пациентки. Существует два основных подхода в реконструкции МЖ: реконструкция с использованием имплантов или аутологических лоскутов, а также их комбинации. Выбор метода реконструкции зависит от ряда факторов, включающих форму и размер восстанавливаемой МЖ, возраст и общее состояние здоровья пациентки, наличие операций в анамнезе, наличие факторов риска (курение, ожирение), а также зависит от желания пациентки [3].

Аутологичная реконструкция МЖ с использованием DIEP-лоскута является одним из методов восстановления МЖ. Раньше этот вариант реконструкции выполняли ограниченной группе пациентов, поскольку предшествующие операции на брюшной полости или низкий индекс массы тела считали противопоказанием для данного вида реконструкции. В настоящее время это не является противопоказанием, и DIEP-лоскуты также применяют у пациенток без избыточной массы тела и у женщин, перенесших ранее хирургическое вмешательство на брюшной полости [4].

Различают одномоментную и отсроченную реконструкцию DIEP-лоскутом. Преимуществами одномоментной реконструкции являются отличные эстетические результаты в сравнении с отсроченной, а также меньшее число операций, более короткий период лечения и реабилитации и более высокое качество жизни пациенток [5].

Лучевая терапия (ЛТ) – один из основных методов лечения РМЖ, целью которого является снижение риска развития местного рецидива [6]. При планировании одномоментной аутологичной реконструкции МЖ DIEP-лоскутом следует учитывать необходимость проведения послеоперационной ЛТ. Одномоментная аутологичная реконструкция МЖ DIEP-лоскутом не всегда является оправданной, так как послеоперационная ЛТ может снизить эстетические результаты [5]. Проведение реконструкции МЖ с использованием аутологических тканей имеет ряд преимуществ в сравнении с реконструкцией при помощи имплантатов [4, 7].

Цель – оценить влияние ЛТ на аутологичную реконструкцию МЖ с помощью анализа осложнений в группах с проведением и без проведения ЛТ, определить факторы риска развития осложнений.

Таблица 1. Распределение пациенток с РМЖ в зависимости от ИГХ (n=34)
Table 1. Distribution of patients with breast cancer by immunohistochemical tumor type (n=34)

ИГХ тип опухоли	Число больных	%
Люминальный тип А	8	23,5
Люминальный тип В, Her2/neu-негативный	15	44,1
Люминальный тип В, Her2/neu-позитивный	2	5,9
Her2/neu-позитивный тип	1	2,9
Тройной негативный тип	4	11,9
ER, PR-позитивный	3	8,8
ER, PR-негативный	1	2,9
Итого	34	100

Таблица 2. Распределение больных РМЖ в зависимости от вида проведенного лечения (n=34)
Table 2. Distribution of patients with breast cancer by the treatment type (n=34)

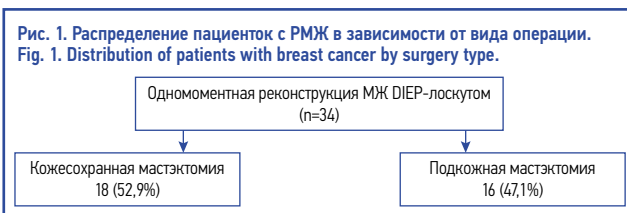
Вид лечения	Число больных	
	Абс.	%
НАПХТ+операция+ДЛТ+ГТ	8	23,5
НАПХТ+операция+ДЛТ+капецитабин	2	5,9
НАПХТ+операция+таргетная терапия	1	2,9
НАПХТ+операция+таргетная терапия+ГТ	2	5,9
Операция+ГТ	8	23,5
Операция+ДЛТ+ГТ	2	5,9
Операция+ПХТ+ДЛТ+ГТ	5	14,7
Операция+ПХТ+ГТ	4	11,8
Операция+ПХТ	1	2,9
Операция+динамическое наблюдение	1	2,9
Всего	34	100

Материалы и методы

Ретроспективно изучена медицинская документация 34 больных РМЖ, которым выполнена одномоментная реконструкция МЖ с использованием DIEP-лоскута после кожно-сосудистой/подкожной мастэктомии, с последующим проведением ЛТ/без последующего проведения послеоперационной ЛТ в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

В исследование включены 34 пациентки в возрасте от 32 до 58 лет, средний возраст составил 45,5 года, медиана (Ме) – 45 лет, стандартное отклонение σ – 6,8 года. Активный менструальный статус присутствовал у 25 (73,5%) больных, в состоянии менопаузы находились 9 (26,5 %) пациенток. Распределение по стадиям РМЖ было следующим: 0 стадия – 5 больных, I – 6, II – 16, III – 7. Инвазивный рак неспецифического типа (WHO – Classification of tumors of the breast, 2012 г.) диагностирован в 67,6% случаев, дольковый рак – 11,8%, комбинированный РМЖ – 5,9%, рак in situ – 14,7%. Распределение пациенток в зависимости от иммуногистохимического (ИГХ) типа опухоли представлено в табл. 1.

В составе комплексного лечения 13 (38,2%) пациенток получили неoadъювантную полихимиотерапию (НАПХТ), из них 11 (32,4%) – по схеме 4AC+4T, 1 (2,9%) – по схеме 4CAF+4T, 1 (2,9%) – по схеме 6CAF. После операции 10 (29,4%) пациенток получили адъювантную полихимиотерапию, из них 6 (17,6%) – по схеме 4AC+4T, 4 (11,8%) пациентки – по схеме 4ТС. Гормональная терапия (ГТ) была назначена 29 (85,3%) пациенткам. Овариальную супрессию применили у 6 (17,6%) пациенток. Таргетная терапия проводилась 3 (8,8%) больным, 2 (5,9%) пациентки получали капецитабин в течение 6 мес после операции. Из 34 пациенток 16 (47,1%) выполнена послеоперационная ЛТ на область сформированной МЖ и зоны регионарного



лимфооттока, 18 (52,9%) пациенткам ЛТ не проводилась. Распределение больных в зависимости от проведенного комплексного/комбинированного лечения представлено в табл. 2.

Одномоментная реконструкция МЖ DIEP-лоскутом после кожносохранной/подкожной мастэктомии выполнена в 34 случаях, из них 18 (52,9%) пациентам была выполнена кожносохранная мастэктомия, 16 (47,1%) – подкожная мастэктомия (рис. 1).

Для оценки влияния ЛТ на аутологичную реконструкцию также проанализированы факторы риска развития перфузионных осложнений. Ожирение, курение и сахарный диабет (СД) отмечены у 15 (44,1%) пациенток, из них у 6 (17,6%) – ожирение 1-й степени, у 2 (5,9%) – ожирение 2-й степени, у 2 (5,9%) – ожирение 1-й степени и СД, у 1 (2,9%) – ожирение 1-й степени и курение в анамнезе более 10 лет. У 4 (11,8%) больных в анамнезе курение 1 пачки сигарет в день более 10 лет.

С целью улучшения качества жизни и эстетических результатов также выполнялись симметризирующие и корригирующие операции. У 3 (8,8%) больных при реконструкции МЖ DIEP-лоскутом одномоментно выполнена редукционная маммопластика с контралатеральной стороны, 1 (2,9%) пациентке выполнен липофилинг лоскута в отсроченном периоде для коррекции контуров лоскута, 3 (8,8%) пациенткам выполнено формирование сосково-ареолярного комплекса трехлестковым методом с последующим медицинским татуажем сосково-ареолярного комплекса.

В исследовании проведен анализ влияния ЛТ на развитие ранних и поздних осложнений. Также проанализированы тяжесть и частота осложнений, возникающих при реконструкции МЖ DIEP-лоскутом. Оценено влияние факторов риска (ожирение, курение, СД в анамнезе) на влияние частоты развития осложнений. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Inc., США) с применением методов описательной статистики (число пациенток и доля от общего числа).

Результаты

Характеристика осложнений

Осложнения по степени тяжести были разделены на легкие, средней тяжести и тяжелые (табл. 3).

Средний период наблюдения за больными составил 34±8,4 мес. Осложнения диагностированы у 22 (64,7%) пациенток из 34. Легкие осложнения развились у 6 (17,6%) больных (расхождение краев послеоперационной раны передней брюшной стенки). Обратимых перфузионных осложнений (венозный застой) не отмечено ни у одной из пациенток. Осложнения средней степени тяжести развились у 12 (35,3%) больных. Длительная серома в области сформированной МЖ (лоскута) была у 1 (2,9%) пациентки, у 1 (2,9%) отмечена длительная серома на передней брюшной стенке, частичный жировой некроз лоскута развились в 10 (29,4%) случаях. Тяжелые осложнения развились у 4 (11,8%) пациенток. Артериальный тромбоз с необходимостью экстренной ревизии наблюдался в 2 (5,9%) случаях, тяжелый венозный застой – в 2 (5,9%), из них во всех случаях произошла полная потеря лоскута, выполнено удаление лоскута без реконструкции (табл. 4).

Наиболее частым осложнением являлся жировой некроз лоскута (липонекроз лоскута), возникающий при аутологичной реконструкции МЖ лоскутами передней брюшной стенки. Фактором, влияющим на возникновение липонекроза, является проведение послеоперационной ЛТ. Дистанционная ЛТ (ДЛТ) на область сформированной МЖ после операции

Таблица 3. Характеристика тяжести осложнений больных с реконструкцией DIEP-лоскутом
Table 3. Severity of complications in patients with DIEP flap reconstruction

Характеристика	Тяжесть осложнений		
	легкая	средняя	тяжелая
Осложнения донорской зоны	Расхождение краев раны, ограниченный краевой некроз	Серомы, инфицирования, гематомы, объемные обратимые некротические процессы	Осложнения, требующие экстренной ревизионной операции, необратимые некротические процессы, требующие коррекции
Осложнения реципиентной зоны	Расхождение краев раны, ограниченный краевой некроз, обратимые перфузионные осложнения	Серомы, инфицирования, гематомы, объемные обратимые некротические процессы (потеря лоскута до 50%, участки жирового некроза до 5 см), перфузионные осложнения, требующие ревизионных операций	Необратимые некротические процессы, требующие коррекции, в том числе полная потеря лоскута, а также необратимые перфузионные осложнения, приводящие к потере лоскута, тотальный жировой некроз лоскута

Таблица 4. Частота развития осложнений в группе с аутологичной реконструкцией DIEP-лоскутом
Table 4. Complication rate in the autologous DIEP flap reconstruction group

Осложнение	Число больных	%
Расхождение краев послеоперационной раны передней брюшной стенки	6	17,6
Длительная серома в области сформированной МЖ (лоскута)	1	2,9
Длительная серома на передней брюшной стенке	1	2,9
Частичный жировой некроз лоскута	10	29,4
Потеря лоскута в связи с развитием артериального тромбоза анастомоза	2	5,9
Потеря лоскута в связи с развитием тяжелого венозного застоя	2	5,9
Всего	22	100

проводилась у 16 (47,1%) из 34 пациенток, разовая очаговая доза – 2,5 Гр, суммарная очаговая доза – 45–50 Гр. Из них у 7 (20,6%) больных в отсроченном периоде возникли участки жирового некроза после проведения ДЛТ, у 3 (8,8%) пациенток без проведения ДЛТ также возник жировой некроз части лоскута (участки до 5 см). Иссечение участка жирового некроза лоскута выполнено в 2 (5,9%) случаях под местной анестезией, остальным больным иссечение участка жирового некроза не выполняли.

Оценка факторов риска, влияющих на частоту развития осложнений

Проанализировано влияние прогностически значимых критериев (ожирение, курение, СД) на развитие осложнений при одномоментной реконструкции МЖ DIEP-лоскутом.

Из 22 (64,7%) пациенток, у которых развились осложнения, у 7 (20,6%) было ожирение, из них у 4 (11,8%) – ожирение 1-й степени, у 1 (2,9%) – ожирение 2-й степени, у 2 (5,9%) пациенток – ожирение 1-й степени и СД, а также у 1 (2,9%) больной – длительный срок курения в анамнезе.

Частота развития осложнений была выше в группе пациенток с ожирением (20,6%), что говорит в пользу того, что ожирение является фактором риска развития интраоперационных и послеоперационных осложнений у больных с одномоментной реконструкцией МЖ DIEP-лоскутом.

Обсуждение

ЛТ является одним из методов лечения РМЖ, цель которого – снижение риска местного рецидива [8]. При проведении ЛТ после аутологичной реконструкции МЖ риск развития осложнений выше, что дало повод реконструктивным хирургам задуматься о целесообразности проведения реконструкции при планируемой ЛТ после операции.

Аутологичная ткань превосходит реконструкцию МЖ с использованием имплантатов в условиях ЛТ после мастэктомии (PMRT) благодаря меньшему проценту осложнений и лучшим косметическим результатам [9]. Аутологичные реконструкции МЖ, которые выполняют после проведения PMRT, позволяют избежать ряда последствий, вызванных облучением, однако этот подход не всегда осуществим.

Среди аутологичных реконструкций многофакторный анализ не выявил статистически значимой разницы в частоте развившихся осложнений между пациентками, получавшими предоперационную ЛТ, и теми, кто ее не получал ($p=0,84$) [10]. С. Crisera и соавт. рассмотрели онкологическую безопасность одномоментной реконструкции свободным лоскутом при распространенных стадиях РМЖ (стадия IIb или выше) [11]. Авторы провели ретроспективное когортное исследование 170 пациенток с подкожной/кожесохранной мастэктомией, с одномоментной реконструкцией МЖ свободным лоскутом и обнаружили, что PMRT не оказывает неблагоприятного влияния на локальный рецидив заболевания или общую выживаемость. ЛТ проведена 131 пациентке (28 – до операции и 103 – после операции), а локальные рецидивы отмечены у 15 (8,8%) больных в среднем через 22,9 мес (диапазон – 3,0–59,2 мес). В общей сложности 13 пациенток испытали умеренную или тяжелую деформацию лоскута/сморщивание. Назначение послеоперационной химиотерапии отсрочено у 8 (4,7%) пациенток из-за осложнений при заживлении раны, несмотря на то что было показано, что выполнение одномоментной реконструкции МЖ с использованием аутологичной ткани перед ЛТ является онкологически безопасным, тем не менее у таких пациенток более высокий уровень жирового некроза и, как следствие, ухудшение эстетических результатов [11]. Р. Garvey и соавт. оценили влияние ЛТ на различные виды аутологичных реконструкций в отношении развития жирового некроза и необходимости ревизии [12]. Проанализировано 625 лоскутов, 6,4% облученных и 93,6% необлученных. Общая частота осложнений была одинаковой как для облученных, так и для необлученных лоскутов. В облученных лоскутах (DIEP, TRAM) жировой некроз развивался со значительно большей частотой (22,5%), чем в необлученных (9,2%; $p=0,009$). Не было различий в частоте жирового некроза

между лоскутами DIEP и TRAM как в облученных, так и необлученных группах. Но статистически значимой разницы в необходимости повторной операции по поводу жирового некроза между облученными и необлученными лоскутами не было [12]. Таким образом, полученные данные нашего исследования сопоставимы с данными мировой литературы.

Заключение

Проведение ЛТ после реконструкции МЖ DIEP-лоскутом увеличивает частоту осложнений в виде жирового некроза. В связи с этим вопрос о времени выполнения аутологичной реконструкции МЖ после хирургического лечения РМЖ остается дискуссионным (одномоментная или отсроченная).

В нашей работе одним из факторов риска, который увеличивал частоту возникновения осложнений после реконструкции DIEP-лоскутом, являлось ожирение у пациенток, что также коррелирует с данными мировой литературы. Вариант лечения жирового некроза лоскута после реконструкции МЖ является хирургическим лечением, которое можно выполнить под местной анестезией.

Таким образом, DIEP-лоскут является «золотым стандартом» аутологичной реконструкции МЖ при РМЖ, правильный отбор пациенток способствует снижению частоты послеоперационных осложнений, а сама реконструкция – это метод реабилитации пациенток и повышения качества жизни.

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

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М., 2021 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow, 2021 (in Russian)].
- Chan LK. Body image and the breast: the psychological wound. *J Wound Care*. 2010;19(4):133–138. DOI:10.12968/jowc.2010.19.4.133
- Cordeiro PG. Breast reconstruction after surgery for breast cancer. *N Eng J Med*. 2008;359(15):1590–601.
- O'Connell RL, Di Micco R, Khabra K, et al. Comparison of Immediate versus Delayed DIEP Flap Reconstruction in Women Who Require Postmastectomy Radiotherapy. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(3):594–605. DOI:10.1097/PRS.0000000000004676
- Saldanha IJ, Cao W, Broyles JM, et al. Breast Reconstruction After Mastectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021. Report No.: 21-EHC027. DOI:10.23970/AHRQEPCCER245
- Munder B, Andree C, Witzel C, et al. The DIEP Flap as Well-established Method of Choice for Autologous Breast Reconstruction with a Low Complication Rate – Retrospective Single-centre 10-Year Experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(6):628–38. DOI:10.1055/a-1116-2102
- Craig ES, Lentz R, Srinivasa D, et al. Three-dimensional Analysis of How Radiation Affects Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) Flap Volume, Projection, and Position in Breast Cancer Reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2018;81(2):235–9. DOI:10.1097/SAP.0000000000001462
- Yang TJ, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013;93(2):455–71.
- Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):395–408.
- Clemens MW, Kronowitz SJ. Current perspectives on radiation therapy in autologous and prosthetic breast reconstruction. *Gland Surg*. 2015;4(3):222–31. DOI:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.04.03
- Crisera CA, Chang EI, Da Lio AL, et al. Immediate free flap reconstruction for advanced-stage breast cancer: is it safe? *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):32–41.
- Garvey PB, Clemens MW, Hoy AE, et al. Muscle-sparing TRAM flap does not protect breast reconstruction from postmastectomy radiation damage compared with the DIEP flap. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(2):223–33.

Роль минимальной остаточной болезни в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей

Ю.С. Коркина^{✉1}, Т.Т. Валиев^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. За последние 50 лет произошел значительный прогресс в понимании природы острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, разработаны эффективные схемы химиотерапии, появились новые методы диагностики и оценки результатов лечения. Так, определение минимальной остаточной болезни (МОБ) стало важнейшим фактором стратификации пациентов для выбора риск-адаптированного лечения в протоколе ALL IC-BFM 2009.

Цель. Оценить результаты выживаемости детей с ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2009.

Материалы и методы. В исследовании оценки эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 приняли участие 136 человек: 69 мальчиков и 67 девочек (соотношение 1,03:1). Медиана возраста – 4 года и 10 мес. Период наблюдения – с 26.01.2010 по 06.11.2022.

Результаты. Достигнуты высокие показатели благоприятного исхода у детей с впервые диагностированным ОЛЛ: общая выживаемость (ОВ) составляет 91,2%, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 82,4%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 88,6%. Наилучшие показатели получены среди больных стандартной группы риска: ОВ – 96,2%, БСВ – 84,8% и БРВ – 88,3%. Хуже результаты выживаемости отмечены в высокой группе риска, где ОВ – 76,9%, БСВ – 65,4% и БРВ – 80,7%. Анализ исхода заболевания в зависимости от иммуноподварианта ОЛЛ выявил статистически незначимую разницу в показателях выживаемости (для В-линейного иммунологического подварианта: ОВ – 92,4%, БСВ – 83,1% и БРВ – 89,5%, для Т-линейного: ОВ – 83,3%, БСВ – 77,8% и БРВ – 83,3%), что определяет тенденцию к улучшению прогноза у детей с Т-ОЛЛ за счет оптимизации стратификации больных, основанной на показателях МОБ, и проведения им оптимальной ветви протокола лечения.

Заключение. Полученные данные о выживаемости пациентов с ОЛЛ подтверждают высокую эффективность лечения по протоколу ALL IC-BFM 2009. Именно уровень МОБ на 15-й день позволяет провести стратификацию пациентов для выбора оптимальной риск-адаптированной терапии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, минимальная остаточная болезнь, эффективность, выживаемость, ALL IC-BFM 2009

Для цитирования: Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Роль минимальной остаточной болезни в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Современная Онкология. 2023;25(1):73–77. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202154

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

The role of minimal residual disease in therapy of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective cohort study

Yulia S. Korkina^{✉1}, Timur T. Valiev^{1,2}

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

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

Abstract

Background. During last 50 years there was a significant progress in understanding the nature of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). There were developed effective chemoradiotherapy regimens, new methods of diagnosis and emerged evaluation of treatment results. Determination of minimal residual disease (MRD) has become the most important factor in the patient's stratification for risk-adapted treatment in the ALL IC-BFM 2009.

Aim. To evaluate the survival rates of children with ALL according to the ALL IC-BFM 2009 protocol.

Materials and methods. There were 136 people in the study of evaluating the effectiveness of therapy according to the ALL IC-BFM 2009 protocol: 69 boys and 67 girls (ratio 1.03:1). The median age is 4 years and 10 months. The observation period is from 26.01.2010 to 06.11.2022.

Results. High survival rates of children with newly diagnosed ALL are achieved: overall survival (OS) is 91.2%, event-free (EFS) – 82.4%, relapse-free (RFS) – 88.6%. The best results are among patients of the standard risk group: OS, EFS and RFS reach 96.6%. In the intermediate group OS – 96.2%, EFS – 84.8% and RFS – 88.3%. Worse results of survival are in the high risk group: OS – 76.9%, EFS – 65.4% and RFS – 80.7%. Outcome analysis depending on the linear reveals a statistically insignificant difference in survival rates (for B-ALL OS – 92.4%, EFS – 83.1% and RFS – 89.5%, for T-ALL OS – 83.3%, EFS – 77.8% and RFS – 83.3%). It determines the tendency of improving the prognosis of pediatric T-ALL by optimizing the stratification of patients based on the indicators of MRD and the best direction of protocol.

Conclusion. Results of survival rates of patients with ALL confirm high effectiveness of treatment according to the ALL IC-BFM 2009 protocol. MRD level on day 15 makes it possible to stratify patients and choose the optimal risk-adapted therapy.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, minimal residual disease, effectiveness, survival, ALL IC-BFM 2009

For citation: Korkina YuS, Valiev TT. The role of minimal residual disease in therapy of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective cohort study. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):73–77. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202154

Информация об авторах / Information about the authors

✉Коркина Юлия Сергеевна – аспирант каф. детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8482-1863

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, проф. каф. детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием детской онкологии и гематологии (химиотерапия 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

✉Yulia S. Korkina – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8482-1863

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Несмотря на то что острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самым распространенным злокачественным заболеванием у детей и вносит вклад в показатели смертности у лиц до 18 лет, современные протоколы противоопухолевого лечения позволяют получить многолетнюю выживаемость более чем у 90% больных. Высокие результаты излечения пациентов стали возможны благодаря как оптимизации химиолучевого лечения, активному использованию таргетных препаратов, появлению дополнительных данных о генетических основах лейкозогенеза, так и внедрению новых способов оценки эффективности лечения [1].

К В-линейному иммунологическому подварианту ОЛЛ (В-ОЛЛ) относится 85% случаев ОЛЛ, к Т-линейному (Т-ОЛЛ) – до 15%. Новые данные о молекулярных и генетических особенностях опухолевых бластов позволяют выделять все новые молекулярно-биологические подтипы ОЛЛ. Так, в 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения определен лейкоз из ранних предшественников Т-клеток (ЕТР-ОЛЛ, early T-cell precursor) как отдельный вариант Т-ОЛЛ [2, 3].

Этиология ОЛЛ остается неизвестной, однако существуют данные о генетической предрасположенности при наличии редких конституциональных синдромов (синдром Дауна, атаксия-телеангиэктазия), у людей с синдромом семейного рака (синдром Ли-Фраумени), при наличии полиморфизмов некодирующей ДНК или мутаций в гене *TP53*, гиподиплоидном наборе хромосом, ETV6-перестройках, которые обуславливают повышенный риск спорадического возникновения ОЛЛ [4].

При В-ОЛЛ наиболее распространенными генетическими перестройками, имеющими прогностическое значение, являются гипердиплоидный набор хромосом, встречающийся в 25% случаев, *t(12;21)(p13;q22)* также в 25%, *t(1;19)(q23;p13)* в 5%, транслокации с участием гена *MLL* в 5% и *t(9;22)(q34;q11)* в 3%. Гиподиплоидный набор хромосом встречается только в 1% случаев. Некоторые генетические aberrации ассоциированы с показателями выживаемости больных, например, среди пациентов с ETV6-RUNX1 – *t(12;21)(p13;q22)* – и с гипердиплоидным набором показатели общей выживаемости (ОВ) достигают 93% при использовании менее интенсивных схем лечения и достижении раннего ответа на терапию индукции ремиссии [5]. У больных с гиподиплоидным набором хромосом, который является предиктором крайне плохого ответа на терапию, с неблагоприятным исходом заболевания, показатели ОВ составляют лишь 64% [5]. Полногеномный анализ при помощи секвенирования транскриптома позволил определить дополнительные подтипы генетических перестроек, такие как ETV6-RUNX1-подобные или BCR-ABL1-подобные мутации, которые невозможно было ранее идентифицировать при стандартном цитогенетическом анализе [4].

Т-ОЛЛ у детей в большинстве случаев (90%) связан с мутациями энхансеров *TAL1*, *TAL2*, *TLX1*, *TLX*, *HOXA*, *LMO1*, *LMO2*, *LMO2/LYL1* или *NKX2-1*, а также *NOTCH1*, делецией локусов супрессоров опухолей *CDKN2A/CDKN2B*, *CDKN1B*, *RB1* или *CCND3* и нарушением дополнительных регуляторов транскрипции *MYB*, *LEF1* и *BCL11B*. Несмотря на то что всесторонние цитогенетические и молекулярные исследования дополнили данные об особенностях злокачественных клеток при Т-ОЛЛ, изученные мутации в настоящее время не являются риск-стратифицирующими и не определяют подходы в лечении больных [1, 2, 6–8].

Помимо появления новых цитогенетических данных об ОЛЛ у детей ключевым методом в оценке эффективности терапии является минимальная остаточная болезнь (МОБ) – популяция бластных клеток, которая находится за пределами светопотического уровня диагностики и оценивается методами проточной цитофлуориметрии и/или полимеразной цепной реакции – ПЦР (табл. 1). Оценка уровня МОБ в фиксированные дни лечения является общепринятым современным критерием стратификации на группы риска [9, 10].

Таблица 1. Основные характеристики методов определения МОБ (проточная цитометрия, ПЦР)
Table 1. Main characteristics of methods for minimal residual disease measurement (flow cytometry, polymerase chain reaction)

Характеристика	Проточная цитометрия	ПЦР
Объект исследования	Бластные клетки с абберантным иммунофенотипом	Опухольсепецифический транскрипт, реаранжировки генов Ig и Т-клеточного рецептора
Чувствительность	10^3 – 10^5	10^4 – 10^6
Преимущества	1. Возможность применения в большинстве случаев 2. Быстрота выполнения 3. Возможность получения дополнительных данных о злокачественной или доброкачественной популяции клеток	1. Наиболее высокая чувствительность 2. Стабильность ДНК 3. Достигнут высокий уровень стандартизации 4. Большое количество опубликованных данных, на которые можно опираться в выборе тактики лечения
Недостатки	1. На результат может повлиять увеличение пула клеток-предшественников в процессе регенерации, низкая клеточность исследуемых образцов во время/после индукции, изменения иммунофенотипа 2. Ограниченная чувствительность при использовании 3–4-цветного аппарата	1. Длительность выполнения 2. Дороговизна исследования 3. На результат может повлиять феномен клональной эволюции

Таблица 2. Показатели выживаемости у детей с ОЛЛ, получивших лечение по протоколам ведущих международных групп
Table 2. Survival rates in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated according to the protocols of leading international groups

Протокол	Возраст, лет	Достижение полной ремиссии, %	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %
AIEOP BFM ALL 2000	1–17	97,8	90,3–90,5	80,8–83,9
COG AALL0331	1–9	98,0	95,5	88,9
DFCI ALL Consortium Protocol 05-001	1–18	95,5	91,0	85,0
DCOG ALL10	1–18	98,0	91,9	87,0
SJCRR Total XVI	0–18	98,7	94,1	88,2
ALL IC-BFM 2002	1–18	97,0	90,4	82,5

Все международные программы лечения сформированы на основании предшествующего опыта, данные о котором могут быть получены только при регулярном подведении итогов терапевтических протоколов. В табл. 2 отображены показатели ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ), а также частота достижения полной ремиссии среди детей, получавших химиотерапию по современным программам ведущих международных групп [8, 11].

В НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2010 г. для лечения детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ используется протокол ALL IC-BFM 2009. Основное отличие данной программы от предшествующей версии протокола – определение МОБ на 15-й день терапии как ключевого фактора стратификации пациентов и новая стратифицирующая генетическая аномалия (гиподиплоидный набор хромосом), а для снижения токсичности исключен этап лучевой терапии у пациентов с В-ОЛЛ высокой группы риска, стратифицированных в нее только на основании ответа на 8-й день, и с Т-ОЛЛ при инициальном лейкоцитозе менее $100 \times 10^9/\text{л}$ без поражения центральной нервной системы.

В исследовании оценки эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 приняли участие 136 человек: 69 мальчиков и 67 девочек (соотношение 1,03:1). Медиана возраста – 4 года и 10 мес. Чаще всего в дебюте заболевания отмечались лихорадка – у 105 (77,2%) детей, гепато- и спленомегалия – у 98 (72,1%) и 67 (49,3%) пациентов соответственно, периферическая лимфаденопатия – у 65 (47,8%), геморрагический синдром – у 77 (56,6%) больных. Инициальный лейкоцитоз выше $20 \times 10^9/\text{л}$, являющийся пороговым значением для стратификации пациентов в среднюю группу риска, отмечен у 86 (63,2%) детей. Выраженная анемия при значении гемоглобина менее 8,0 г/дл обращала на себя внимание только у 1/3 наблюдаемых пациентов. У преобладающего большинства детей – 123 (90,4%) – отмечался бластоз периферической крови. Первичное поражение центральной нервной системы зафиксировано только у 1 (0,74%) пациента.

В исследуемой группе у 118 (86,8%) детей диагностирован В-линейный иммунологический подвариант: про-В – у 5 (3,7%), пре-пре-В – у 112 (82,4%), пре-В – у 1 (0,7%) человека и Т-линейный – у 18 (13,2%), про-Т – у 1 (0,7%) и пре-Т – у 17 (12,5%) больных. Гипердиплоидный набор хромосом и транслокация $t(12;21)(p13;q22)$ наиболее часто встречались среди исследуемых случаев ОЛЛ – у 15 (25,9%) и 11 (19,0%) больных соответственно; цитогенетическое исследование проводилось 58 (42,6%) пациентам. По результатам стратификации к 33-му дню в стандартную группу риска отнесены 29 (21,3%) человек, в среднюю – 79 (58,1%) и высокую – 26 (19,1%); 2 (1,5%) не стратифицированы из-за смерти в связи с панкреонекрозом до 33-го дня и с подтвержденным рефрактерным течением ОЛЛ.

При оценке эффективности терапии на 8-й день фазы индукции ремиссии по данным абсолютного количества бластов периферической крови у 124 (91,2%) детей получен «хороший» ответ. На 15-й день ответ M1 (менее 5% бластов в костном мозге) зафиксирован у 105 (77,2%) больных, M2 (5–25% бластов в костном мозге) – у 24 (17,6%) и M3 (более 25%) – у 7 (5,2%). Однако, несмотря на достижение морфологической ремиссии у большинства пациентов, МОБ-положительный статус (количество бластов в костном мозге, определенное методом проточной цитофлуориметрии, более 0,01%) сохранялся у 120 (89,6%) человек, т.е. отсутствовала иммунологическая ремиссия. Полученные данные по МОБ стали решающими в стратификации пациентов по группам риска и выборе дальнейшей тактики лечения на 15-й день фазы индукции ремиссии.

На 33-й день ответ M1 зафиксирован у 133 (98,5%) больных, и у 2 (1,5%) пациентов – M2 и M3. Иммунологическая ремиссия (МОБ-негативный статус) выявлена у 80 (59,3%) детей, МОБ-положительный статус сохранялся у 55 (40,7%) пациентов.

Принимая во внимание результаты анализа ответа на терапию, можно сделать вывод, что достижение клинико-гематологической и морфологической ремиссии не всегда сопряжено с иммунологической. Эти данные определяют МОБ как основной критерий выбора риск-адаптированной терапии для достижения высоких результатов выживаемости.

Для всех 136 пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009, ОВ составила $91,2 \pm 2,4\%$ при медиане наблюдения $92 \pm 3,3$ мес (рис. 1). Двенадцать случаев завершились летальным исходом в связи с неудачей в лечении рецидива заболевания (7 человек), вторых опухолей – 1 (0,74%) ребенок с острым миелоидным лейкозом и 1 (0,74%) с глиобластомой, а также из-за развившейся токсичности во время терапии впервые установленного ОЛЛ – 3 (2,2%) пациента.

БСВ составила $82,4 \pm 3,3\%$ при медиане наблюдения $87 \pm 3,4$ мес (рис. 2). К 24 (17,6%) событиям отнесено 15 (11,0%) рецидивов, 2 (1,5%) случая ОЛЛ с МОБ-положительным статусом на протяжении всей программной терапии, 3 (2,2%) летальных исхода из-за инфекционных осложнений и панкреонекроза, 3 (2,2%) вторых опухоли (острый миелоидный лейкоз,

Рис. 1. ОВ пациентов с ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009.
Fig. 1. Overall survival (OS) of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol.

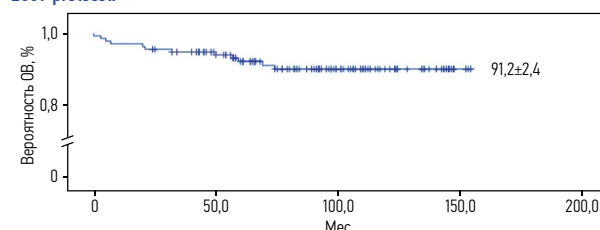


Рис. 2. БСВ пациентов с ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009.
Fig. 2. Event-free survival (EFS) of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol.

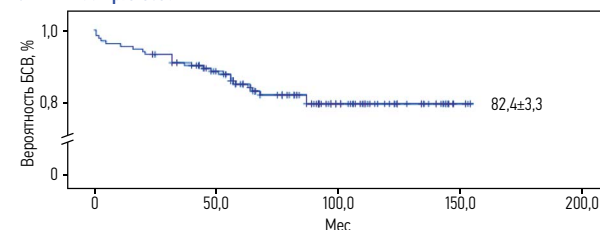
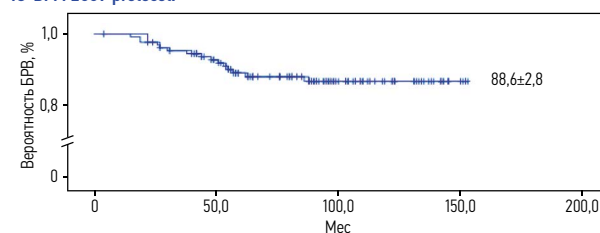


Рис. 3. БРВ пациентов с ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009.
Fig. 3. Relapse-free survival (RFS) of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol.



глиобластома и ОЛЛ) и 1 случай кардиотоксичности 3-й степени, в связи с которой пациент исключен из протокола.

Безрецидивная выживаемость (БРВ), проанализированная среди детей с МОБ-негативным статусом (132 человека; 97,1%), составила $88,6 \pm 2,8\%$ при медиане наблюдения $89 \pm 3,3$ мес (рис. 3). Рецидивы ОЛЛ выявлены у 15 (11,4%) больных, 7 (5,3%) из которых завершились прогрессией заболевания и летальным исходом.

При сравнении показателей выживаемости в разных группах риска наиболее высокие результаты получены у 29 (21,6%) пациентов стандартной группы: ОВ, БСВ и БРВ составили $96,6 \pm 3,4\%$ при медиане наблюдения $90 \pm 5,8$, $90 \pm 5,9$ и $88 \pm 5,8$ мес соответственно. Для детей средней группы: ОВ – $96,2 \pm 2,2\%$ при медиане наблюдения $91 \pm 4,1$ мес, БСВ – $84,8 \pm 4,17\%$ при медиане наблюдения $93 \pm 4,4$ мес, БРВ – $88,3 \pm 3,7\%$ при медиане наблюдения $92 \pm 4,3$ мес. Наиболее низкие показатели выживаемости получены в группе высокого риска развития рецидива (26 больных; 19,4%): ОВ – $76,9 \pm 7,9\%$ при медиане наблюдения $76 \pm 8,4$ мес, БСВ – $65,4 \pm 9,5\%$ при медиане наблюдения $65 \pm 8,3$ мес, БРВ – $80,7 \pm 7,9\%$ при медиане наблюдения $66 \pm 8,1$ мес (рис. 4–6).

Анализ выживаемости в зависимости от иммунологического подварианта показал: несмотря на то что результаты исхода заболевания среди пациентов с В-ОЛЛ (ОВ – $92,4 \pm 2,4\%$, БСВ – $83,1 \pm 3,5\%$ и БРВ – $89,5 \pm 2,9\%$ при медиане наблюдения $92 \pm 3,5$, $83 \pm 3,6$ и $84 \pm 3,4$ мес соответственно) оказались выше, чем при Т-ОЛЛ (ОВ – $83,3 \pm 9,0\%$, БСВ – $77,8 \pm 10,1\%$ и БРВ – $83,3 \pm 9,0\%$ при медиане наблюдения $105 \pm 9,6$, $105 \pm 10,3$ и $105 \pm 10,2$ мес соответственно), статистически достоверной разницы в показателях не получено (рис. 7–9).

Рис. 4. ОВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – стандартная группа, 2 – средняя группа, 3 – высокая группа риска).
Fig. 4. OS of ALL patients depending on the risk group treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol (1 – standard-risk group; 2 – moderate-risk group; 3 – high-risk group).

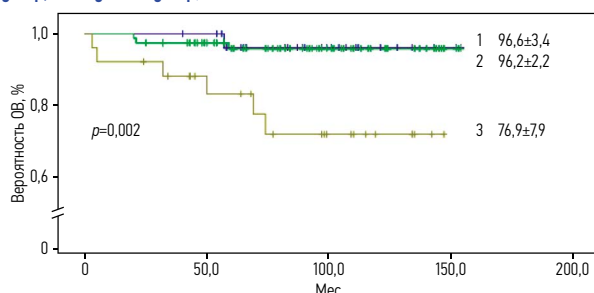


Рис. 5. БСВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – стандартная группа, 2 – средняя группа, 3 – высокая группа риска).
Fig. 5. EFS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the risk group (1 – standard-risk group; 2 – moderate-risk group; 3 – high-risk group).

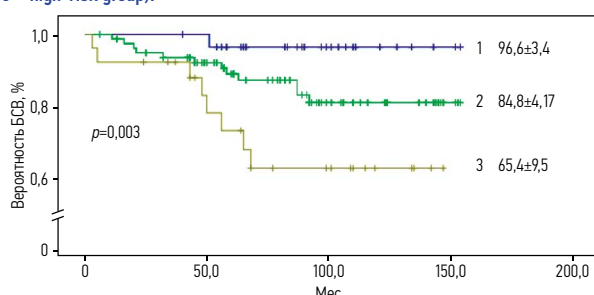
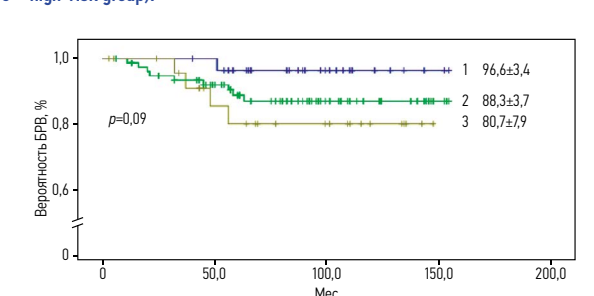


Рис. 6. БРВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – стандартная группа, 2 – средняя группа, 3 – высокая группа риска).
Fig. 6. RFS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the risk group (1 – standard-risk group; 2 – moderate-risk group; 3 – high-risk group).



Таким образом, полученные данные о выживаемости пациентов с ОЛЛ подтверждают высокую эффективность лечения по протоколу ALL IC-BFM 2009, которая основана на проведении риск-адаптированной терапии. Именно уровень МОБ на 15-й день позволяет провести оптимальную стратификацию пациентов для выбора наилучшей тактики лечения, дополняя данные о наличии или отсутствии иммунологической ремиссии, а также о необходимости проведения интенсификации химиотерапии для пациентов высокой группы риска и снижения интенсивности лечения для больных стандартной и средней. Отсутствие достоверной статистической разницы между показателями выживаемости больных В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ определяет тенденцию к улучшению прогноза у детей с Т-линейным иммуноподвариантом за счет оптимизации стратификации данных больных, основанной на показателях МОБ, и проведению им оптимального лечения.

Рис. 7. ОВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от иммуноподварианта, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – ОВ для В-ОЛЛ, 2 – ОВ для Т-ОЛЛ).
Fig. 7. OS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the immune subtype (1 – OS for B-ALL; 2 – OS for T-ALL).

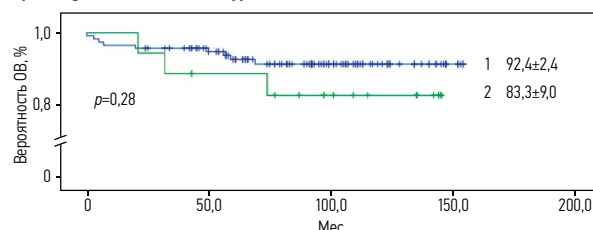


Рис. 8. БСВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – БСВ для В-ОЛЛ, 2 – БСВ для Т-ОЛЛ).
Fig. 8. EFS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the risk group (1 – EFS for B-ALL; 2 – EFS for T-ALL).

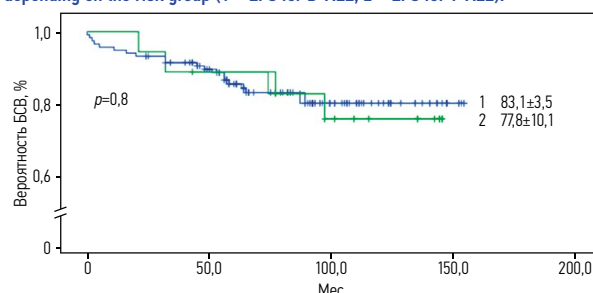
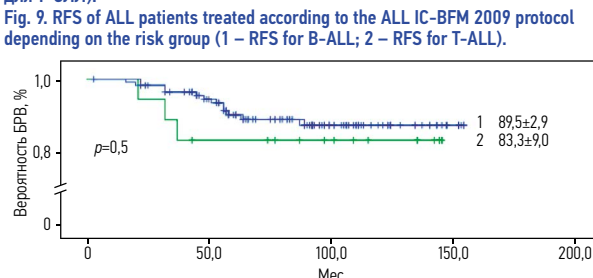


Рис. 9. БРВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – БРВ для В-ОЛЛ, 2 – БРВ для Т-ОЛЛ).
Fig. 9. RFS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the risk group (1 – RFS for B-ALL; 2 – RFS for T-ALL).



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. Ю.С. Коркина – разработка дизайна статьи, сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание резюме, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи; Т.Т. Валиев – разработка дизайна статьи, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. YuS Korkina – article design development, data collection, review of publications on the topic of the article, data analysis, composing a resume, writing the text of the article, final approval of the article; TT Valiev – article design development, data analysis, writing the text of the article, scientific edition of the article, final approval of the article.

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. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №1 от 18 января 2022 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 (protocol №1 dated 18.01.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):975–83. DOI:10.1200/JCO.2016.70.7836
2. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):47–60. DOI:10.1016/j.pcl.2014.09.004
3. Детская онкология. Национальное руководство под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Изд. Группа РОНЦ, 2012 [Detskaia onkologiya. Natsionalnoie rukovodstvo pod red. MD Alieva, VG Poliakova, GL Mentkevicha, SA Maiakovi. Moscow: Izd. Gruppya RONC, 2012 (in Russian)].
4. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524–39. DOI:10.3324/haematol.2020.247031
5. Ольшанская Ю.В., Солдаткина О.И., Никитин Е.Н., и др. Гиподиплоидный кариотип при острых лимфобластных лейкозах из В-линейных предшественников у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(2):97–110 [Olshanskaya YuV, Soldatkina OI, Nikitin EN, et al. A hypodiploid karyotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(2):97–110 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2021-20-2-97-110
6. Bardelli V, Arniani S, Pierini V, et al. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biomarkers and Their Clinical Usefulness. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1118. DOI:10.3390/genes12081118
7. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):580–8. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.580
8. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524–39. DOI:10.3324/haematol.2020.247031
9. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология*. 2020;15(3):12–26 [Shervashidze MA, Valiev TT. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Onkogematology*. 2020;15(3):12–26 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
10. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1054. DOI:10.3390/ijms21031054
11. Алескерова Г.А. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002: дис. ... канд мед. наук. М., 2018 [Aleskerova GA. Lechenie detey s ostrym limfoblastnym leykozom po programme ALL IC-BFM 2002: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2018 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Таргетная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при рецидивирующей/рефрактерной лимфоме Ходжкина у детей и подростков: результаты пилотного исследования

Н.С. Цаплина, Т.Т. Валиев✉, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

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

Аннотация

Обоснование. Внедрение таргетных препаратов в реальную клиническую практику значительно улучшило прогноз у пациентов с рецидивами и рефрактерными (р/р) формами лимфомы Ходжкина (ЛХ). Однако требуется расширение опыта применения анти-CD30 моноклональных антител в комбинации с режимами химиотерапии 2-й линии в детской онкологии-гематологии.

Цель. Оценить эффективность химиоиммунотерапии (схемы ViGePD+BV) при лечении р/р классической ЛХ (кЛХ) у детей.

Материалы и методы. С января 2018 по октябрь 2022 г. 15 пациентов с р/р кЛХ получили терапию по схеме ViGePD+BV. Программное лечение включало проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 11 (73%) пациентов. Оценка эффекта проведенного противоопухолевого лечения выполнялась с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией.

Результаты. Полный метаболический ответ (ПЭТ-негативный статус) достигнут у всех 15 (100%) детей после 4 индукционных курсов по схеме ViGePD+BV. Четырехлетняя безрецидивная выживаемость составила 90,9±8,7%.

Заключение. Полученные предварительные данные пилотного исследования по изучению эффективности химиоиммунотерапии р/р кЛХ с включением брентуксимаба ведотина свидетельствуют о высокой эффективности схемы ViGePD+BV в лечении р/р кЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидив, рефрактерное течение, брентуксимаб ведотин, лечение, дети, подростки

Для цитирования: Цаплина Н.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Таргетная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при рецидивирующей/рефрактерной лимфоме Ходжкина у детей и подростков: результаты пилотного исследования. Современная Онкология. 2023;25(1):78–81. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202121

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Targeted therapy and hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma in pediatric and adolescent patients: a pilot protocol results

Natalia S. Tsaplina, Timur T. Valiev✉, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Introduction a targeted drugs in a real clinical practice bring a vast improvement of prognosis in patients with relapsed and refractory (r/r) Hodgkin lymphoma (HL). But it is necessary to increase the experience in anti-CD30 monoclonal antibodies in combination with second-line chemotherapy in pediatric oncology/hematology.

Aim. To estimate the effectiveness of chemoimmunotherapy (ViGePD+BV scheme) in pediatric patients with r/r classical HL (cHL).

Materials and methods. From January 2018 to October 2022, 15 patients with r/r cHL received scheme ViGePD+BV. Programmed treatment included autologous stem cell transplantation (auto-SCT) in 11 (73%) patients. The potency assignment of antitumour treatment was performed with positron emission tomography/computed tomography (PET-CT).

Results. Complete metabolic response (PET-negative status) was achieved in all 15 (100%) patients after 4 inductive courses by ViGePD+BV scheme; 4-year relapse-free survival was 90.9±8.7%.

Conclusion. Our preliminary data of a pilot protocol of study a chemoimmunotherapy effectiveness for r/r cHL with brentuximab vedotin show a high potency of ViGePD+BV scheme in patients with r/r HL.

Keywords: Hodgkin lymphoma, relapse, refractory, brentuximab vedotin, treatment, children, adolescents

For citation: Tsaplina NS, Valiev TT, Kirgizov KI, Varfolomeeva SR. Targeted therapy and hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma in pediatric and adolescent patients: a pilot protocol results. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):78–81.

DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202121

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

✉Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Введение

Более 90% детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ) в настоящее время достигают длительной ремиссии при стандартном химиолучевом лечении. Тем не менее у 2–15% пациентов возникают рецидивы ЛХ или заболевание приобретает рефрактерное течение (прогрессирование во время терапии 1-й линии или в течение 3 мес после завершения лечения) [1, 2]. Стандарт полихимиотерапии 2-й линии – карбоплатин- или гемцитабин-содержащие режимы с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [3–6].

Целью современной терапии рецидивов и рефрактерных (р/р) форм ЛХ является достижение полной ремиссии (негативного статуса при проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией – ПЭТ-КТ) перед аутоТГСК. Несмотря на попытки оптимизации стратегии лечения до этапа аутоТГСК, примерно у 50% пациентов данной группы развиваются прогрессирование или рецидив заболевания после выполнения трансплантации.

За последние годы оценен ряд различных подходов, направленных на улучшение результатов после проведения аутоТГСК и увеличение частоты длительных ремиссий и, соответственно, выздоровлений при ЛХ. Они включают использование таргетных препаратов, например брентуксимаба ведотина (brentuximab vedotin – BV) в комбинации с различными режимами химиотерапии у больных с рецидивом ЛХ перед высокодозной химиотерапией (ВДХТ) с последующей аутоТГСК [7–11]. Применение BV ассоциируется с большим процентом ремиссий и более частым достижением полного противоопухолевого ответа по сравнению с больными, получающими только полихимиотерапию. Не менее важен тот факт, что добавление BV к схемам противоопухолевой лекарственной терапии не снижает мобилизационный потенциал и не ассоциируется с неудачами при сборе гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Включение BV в режимы консолидации после аутоТГСК, даже при отсутствии остаточной опухоли, может предотвратить или отсрочить повторное развитие рецидивов/прогрессирования и позволяет достичь 5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) в данной прогностически неблагоприятной группе больных в 59% случаев [8].

После подтверждения эффективности BV на этапе консолидации повторной ремиссии после аутоТГСК при классической ЛХ (кЛХ) в последующих клинических исследованиях инициирована оценка эффективности других противоопухолевых агентов. С учетом активации PD-1 сигнального пути в клетках Березовского–Рид–Штернберга применение анти-PD-1 препаратов при ЛХ является патогенетически оправданным. Два препарата-ингибитора, направленных против PD-1, – ниволумаб и пембролизумаб продемонстрировали высокую активность в лечении

Рис. 1. Распределение пациентов с р/р кЛХ в зависимости от статуса заболевания, абс. (%).
Fig. 1. Distribution of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) depending on the disease status, n (%).



ЛХ [12, 13]. Ниволумаб стал первым PD-1 ингибитором, примененным для лечения кЛХ. Он одобрен для клинического использования на основании международного многоцентрового исследования фазы II Checkmate 205 (P. Armand и соавт., 2018). Зарегистрированные в России показания для применения ниволумаба при ЛХ: в качестве монотерапии р/р кЛХ после предшествующей аутоТГСК и терапии с использованием BV. В начале 2018 г. по тем же показаниям ниволумаб включен в рекомендации National Comprehensive Cancer Network¹ [14].

Для определения эффективности терапии по схеме ViGePD+BV при р/р кЛХ у детей инициировано настоящее пилотное моноцентровое исследование.

Цель исследования – оценить эффективность химиоиммунотерапии (схемы ViGePD+BV) при лечении р/р кЛХ у детей.

Материалы и методы

В исследование включены 15 детей с р/р ЛХ, получавших лечение в НИИ «ДОИГ им. Л.А. Дурнова» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с января 2018 по октябрь 2022 г. Результаты лечения оценивались 31 декабря 2022 г.

В группу больных с рецидивами кЛХ отнесены пациенты, у которых зафиксирована ПЭТ-негативная ремиссия в результате инициальной терапии, при этом рецидив считался ранним, если он диагностировался в сроки от 3 до 12 мес после завершения лечения, и поздним, если возникал позднее 12 мес после окончания терапии.

В группу больных с первично-рефрактерным течением отнесены больные, не достигшие ремиссии после проведения инициальной терапии, или те, у кого отмечалось прогрессирование заболевания не позднее 3 мес от завершения терапии 1-й линии.

Возраст детей – от 5,5 до 18,6 года (медиана – 14,5 года). Соотношение по полу составило 1:2 (5 мальчиков и 10 девочек).

Из 15 детей с р/р кЛХ 10 (67%) были с рецидивами (8 ранних и 2 поздних) и 5 (33%) – с первично-рефрактерным течением заболевания. Всем пациентам с рецидивами, включенным в анализ, ранее проводилась только одна линия предшествующей химиолучевой терапии (программы те-

Информация об авторах / Information about the authors

Цаплина Наталия Сергеевна – канд. мед. наук, врач – детский онколог отделения 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

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

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.varfolomeeva@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-6131-1783

Natalia S. Tsaplina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: natalia_kulichkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3511-357X

Kirill I. Kirgizov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: k.kirgizov@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-2945-284X

Svetlana R. Varfolomeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-6131-1783

¹Опдиво®. Инструкция по медицинскому применению. Принстон, США: Bristol-Myers Squibb Company. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/opdivo>. Ссылка активна на 30.03.2018.

рапии, основанные на схеме BEACOPPesc или DAL-HD); рис. 1.

Стадии кЛХ (по Ann-Arbor в дополнении Costwald, 1989) на момент постановки первичного диагноза распределились следующим образом: II – у 8 (54%) пациентов, III – у 3 (20%), IV – у 4 (26%).

Всем 15 пациентам с р/р кЛХ проведена терапия по схеме ViGePD с включением таргетного препарата BV. Общее число введений BV составило 6. Схема терапии поздних рецидивов кЛХ представлена на рис. 2.

При ранних р/р кЛХ дети получали 4 курса ViGePD+BV с последующей ВДХТ с аутоТГСК и лучевой терапией (ЛТ) на зоны рецидива в суммарной очаговой дозе 20 Гр. В случаях ПЭТ-позитивного статуса (более 3 баллов по шкале Deauville) после 4 курсов ViGePD+BV выполнялась биопсия и при морфологически подтвержденной ЛХ дальнейшее лечение предполагало исключение (выход) из протокола и переход на программу терапии для рефрактерных форм кЛХ (схема ICE, ниволумаб, пембролизумаб, CAR-T-клеточная терапия); рис. 3.

Оценка сокращения размеров и метаболической активности опухоли проводилась методом ПЭТ-КТ после 2 курсов индукционной химиотерапии, перед проведением аутоТГСК, после завершения всей программы лечения, далее через 3 мес после окончания терапии. При сохранении ПЭТ-негативного статуса для снижения лучевой нагрузки дальнейший контроль проводился с применением КТ.

Результаты исследований, полученных при ПЭТ-КТ, оценивались визуальным методом по 5-балльной шкале Deauville. Критерии противоопухолевого ответа:

- полный ответ: 1, 2 или 3 балла наряду с отсутствием активного поглощения фтордезоксиглюкозы в костном мозге интерпретировались как полный метаболический ответ, независимо от размеров опухоли по данным КТ;
- частичный ответ: 4 или 5 баллов при условии, что поглощение фтордезоксиглюкозы уменьшилось по сравнению с предыдущим исследованием, а также отсутствовало увеличение размеров опухоли по данным КТ;
- стабилизация: 4 или 5 баллов, метаболическая активность не изменилась или изменилась незначительно по отношению к базовому исследованию;
- прогрессирование: 4 или 5 баллов плюс повышение метаболической активности по сравнению с предыдущим или базовым исследованием и/или появление нового фокуса поглощения фтордезоксиглюкозы.

Большинство больных (11 из 15) достигли ПЭТ-негативного статуса (DC 1–3) после 2 индукционных курсов терапии по схеме ViGePD+BV. После 4 курсов индукционной терапии перед проведением аутоТГСК у всех 15 (100%) пациентов констатирован полный метаболический ответ (ПЭТ-негативный статус); табл. 1.

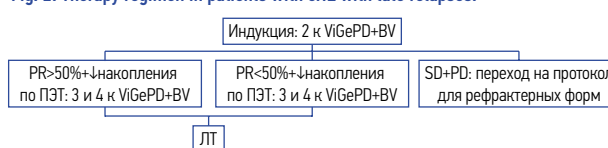
Мобилизация ГСК проводилась после первого курса индукционной химиотерапии при начале восстановления показателей кроветворения. С целью стимуляции применялся гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 10 мкг/кг в день подкожно, с ежедневным контролем количества лейкоцитов в периферической крови. Стволовые клетки собирались на сепараторе типа Spectra Optia. Подсчет количества клеток CD34+ в сепарате проводился методом проточной цитофлуориметрии. Минимальным суммарным количеством клеток CD34+ в сепаратах считалось более $3,0 \times 10^6$ /кг, оптимальным количеством – $5,0 \times 10^6$ /кг массы тела больного и более. При недостаточности сбора сеанс повторялся. Источником ГСК являлась периферическая кровь в 15 (100%) случаях.

Использовались 2 режима ВДХТ: цитарабин и мелфалан (Aga-SM) или ломустин, вепезид, цитарабин и мелфалан (CEAM).

Режим Aga-SM:

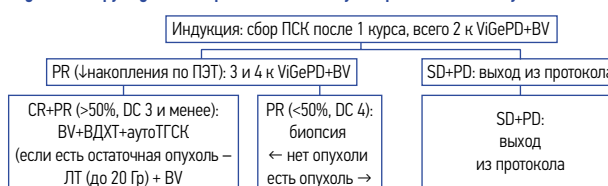
- Цитарабин по 1000 мг/м² в день внутривенно капельно в течение 3 ч каждые 12 ч – 5, 4, 3, 2-й дни (курсовая доза 4000 мг/м²) перед аутоТГСК;

Рис. 2. Схема терапии пациентов с кЛХ с поздними рецидивами.
Fig. 2. Therapy regimen in patients with cHL with late relapses.



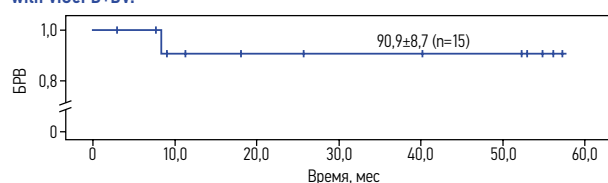
Примечание. ViGePD – винорелбин, гемцитабин, преднизолон, дакарбазин, PR (partial response) – частичный ответ, SD (stable disease) – стабилизация заболевания, PD (progression of disease) – прогрессирование заболевания.

Рис. 3. Схема терапии пациентов с ранними р/р кЛХ.
Fig. 3. Therapy regimen for patients with early relapse and refractory cHL.



Примечание. ПСК – периферические ГСК, CR (complete response) – полный ответ.

Рис. 4. БРВ детей с р/р кЛХ, получивших схему терапии ViGePD+BV.
Fig. 4. Relapse-free survival in children with relapsed/refractory cHL treated with ViGePD+BV.



- Мелфалан по 70 мг/м² в день внутривенно капельно в течение 30 мин – 3, 2-й дни (курсовая доза 140 мг/м²) перед аутоТГСК.

Режим CEAM:

- Ломустин по 200 мг/м² внутрь на 7-й день перед аутоТГСК;
- Этопозид по 200 мг/м² в сутки внутривенно капельно – 6, 5, 4, 3-й дни перед аутоТГСК;
- Цитарабин по 200 мг/м² в сутки внутривенно капельно – 6, 5, 4, 3-й дни перед аутоТГСК;
- Мелфалан по 140 мг/м² внутривенно капельно – 2-й день перед аутоТГСК.

Оценка БРВ проводилась с использованием программы SPSS 21.0 путем построения кривых Каплана–Мейера. БРВ рассчитывалась от даты получения повторной ремиссии до 31.12.2022.

Результаты

Лечение по протоколу завершили 15 пациентов: 8 (54%) – с ранними рецидивами, 2 (13%) – с поздними и 5 (33%) – с рефрактерными формами кЛХ.

С целью консолидации ремиссии 11 больным с полным ответом после индукционной химиотерапии проводилась ВДХТ с последующей аутоТГСК. Из 15 пациентов 4 (26%) не проведена аутоТГСК по следующим причинам: отказ от ТГСК по желанию родителей – 2 (13%) пациента с рефрактерным течением и 2 (13%) пациента с поздним рецидивом кЛХ и полным метаболическим эффектом после 2 курсов химиотерапии. Следует отметить, что при поздних рецидивах кЛХ и полученном ПЭТ-негативном статусе протокол лечения не предполагает проведение аутоТГСК. Обоим пациентам с рефрактерным течением кЛХ, которым не проводилась аутоТГСК, после завершения химиотерапии проведена ЛТ в суммарной очаговой дозе 26 Гр, с последующим продолжением иммунотерапии ниволумабом до 6 введений с интервалом в 2 нед. Оба пациента живы и находятся во второй полной ремиссии в течение 51 и 56 мес соответственно.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от ПЭТ-статуса после индукции повторной ремиссии
Table 1. Distribution of patients depending on positron emission tomography status after induction of repeated remission

Этап терапии	Шкала Deauville							
	DC 1		DC 2		DC 3		DC 4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
После 2 курсов ViGePD+BV	1	7	2	13	8	54	4	26
После 4 курсов ViGePD+BV	2	13	6	40	7	47	0	0

БРВ у больных р/р кЛХ при проведении 2-й линии химиоиммунотерапии по схеме ViGePD+BV составила 90,9±8,7%, средняя продолжительность наблюдения – 52,8±4,2 мес (рис. 4).

Рекомендованный подход позволил получить ответ на лечение у всех 100% (n=15) больных, терапия которым проводилась по схеме ViGePD+BV. Полный метаболический ответ получен у всех 100% больных после 4 курсов химиоиммунотерапии. Достигнута 4-летняя БРВ у 90,9±8,7%, что свидетельствует о высокой эффективности предложенной противоопухолевой стратегии терапии.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов существенно изменило парадигму лечения больных р/р ЛХ, повысив шансы на длительную БРВ и выздоровление у большинства пациентов, в том числе детского возраста [4].

Одно из основных мест в химиоиммунотерапии кЛХ занимает BV. Доказанная эффективность препарата позволила Управлению по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в ноябре 2022 г. одобрить BV в качестве компонента противоопухолевой терапии кЛХ у детей старше 2 лет [7, 8]. По данным литературы, добавление BV до и/или после аутоТГСК повышает скорость достижения и частоту полных ответов [9, 10].

На основании нашего исследования эти данные подтверждены. Следует констатировать, что включение BV в схему ViGePD значимо улучшило результаты лечения р/р кЛХ, позволив получить 4-летнюю БРВ у 90,9% больных. При недостаточной эффективности BV терапия ингибиторами иммунных контрольных точек может оказаться эффективной у части больных и в целом улучшить результаты лечения. Значимых побочных эффектов не определено.

Заключение

Наше исследование показало высокую эффективность и безопасность химиоиммунотерапии у больных р/р кЛХ с

ВДХТ и последующей аутоТГСК. Требуется дальнейшее наблюдение нашей группы пациентов с оценкой эффективности и отдаленных эффектов. Необходимы дальнейшие исследования по отдаленной оценке эффективности терапии, анализу побочных эффектов и определению оптимальной продолжительности иммунотерапии.

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. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был утвержден на Ученом совете НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 22.01.2018 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Blokhin National Medical Research Center of Oncology (22.01.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lim SH, Johnson PWM. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(15):1679–88.
- Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. Eds A Engert, A Younes. Second edition. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Berlin Heidelberg. Springer, 2015. DOI:10.1007/978-3-319-12505-3
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540–5.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):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. 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(Suppl. 4):iv19–29.
- Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2136–40.
- 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(25):2639–42.
- Hagenbeek A, Zijlstra JM, Plattel WJ, et al. Combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC transplant BRaVE study. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2923.
- Garcia-Sanz R, Sureda A, De La Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO group). *Ann Oncol*. 2019;30(4):612–20.
- Stamatoullas A, Ghesquieres H, Clement filliatre L, et al. Brentuximab vedotin in first refractory/relapsed classical Hodgkin lymphoma patients treated by chemotherapy (ICE) before autologous transplantation. Final analysis of phase II study. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):132.
- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428–39.
- Hatic H, Sampat D, Goyal G. Immune checkpoint inhibitors in lymphoma: challenges and opportunities. *Ann Transl Med*. 2021;9(12):1037. DOI:10.21037/atm-20-6833
- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428–39. DOI:10.1200/JCO.2017.76.0793

Статья поступила в редакцию /
The article received: 17.01.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.03.2023



Диагностическая значимость ракового антигена СА-62 для раннего выявления и дифференциальной диагностики немелкоклеточного рака легкого: результаты слепых клинических исследований

Ж.Р. Черкасова¹, А.И. Простякова^{✉2}, С.А. Цуркан¹, Н.В. Суганов¹, А.М. Борода³, А.В. Жиленкова³, Ю.Н. Пирогова³, З.Д. Сангаджиева³, А.С. Русанов³, А.А. Рожков³, А.С. Фатьянова³, Н.М. Никитина³, Н.Н. Багмет⁴, М.И. Секачева³

¹ООО «Джейвис Диагностика», Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Комбинирование нескольких методов диагностики эффективно используется для предиктивной оценки лечения, оценки общей выживаемости и для повышения положительной предиктивной величины (PPV) выявления злокачественных опухолей легкого и бронхов.

Цель. Оценить диагностические характеристики иммунохемилуминосцентного набора реагентов ИХА-СА-62 для детекции ранних (Ia–IIb) и распространенных (IIIa–с) стадий рака легкого (РЛ) в рамках двойного слепого клинического исследования и рассмотреть возможность применения ракового антигена СА-62 в качестве вспомогательного инструмента для принятия решения при диагностировании РЛ у пациентов с наличием подозрительных изменений на томограмме или в качестве инструмента пре-скрининга РЛ до компьютерно-томографической диагностики для повышения диагностической чувствительности при выявлении ранних (I и II) стадий РЛ.

Материалы и методы. Слепое клиническое исследование проведено на 304 клинически верифицированных образцах сыворотки крови, включая 141 немелкоклеточный РЛ (НМРЛ), оно включило 133 условно здоровых добровольца и 30 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Количественное определение других широко известных онкомаркеров, применяемых в диагностике РЛ (РЭА, СА-125, СА 15-3, СА 19-9, CYFRA 21-1, NSE и SCC), а также маркера СА-62 на всех образцах сыворотки крови проводили с использованием электрохемилуминосцентного иммуноанализа ELECSYS CA-125, ELECSYS CA 19-9, ELECSYS CYFRA 21-1 и ELECSYS SCC (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС), иммуноферментного анализа СА15-3-ИФА-БЕСТ, РЭА-ИФА-БЕСТ, NSE-ИФА-БЕСТ (АО «БЕКТОР-БЕСТ», Россия) и иммунохемилуминосцентного анализа ИХА-СА-62 (ООО «Джейвис Диагностика», Сколково, Москва, Россия).

Результаты. Гликопротеин СА-62 продемонстрировал самый высокий уровень экспрессии на стадии I НМРЛ (12745 Ед/мл) по сравнению с другими исследованными онкомаркерами, который оставался очень высоким на более поздних стадиях онкозаболевания: стадия II (11261 Ед/мл) и стадия III (10220 Ед/мл). Сравнительный анализ ROC-кривых наиболее перспективных онкомаркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и СА-62 для всей когорты НМРЛ против всех условно здоровых добровольцев и больных хронической обструктивной болезнью легких показал достоверное различие в значениях площади под кривой между СА-62 (AUC=0,981) и другими маркерами: РЭА (AUC=0,84)>CYFRA 21-1 (AUC=0,753)>SCC (AUC=0,682). При выявлении ранних стадий (I и II) НМРЛ сравнение чувствительности исследованных онкомаркеров выявило следующую закономерность: СА-62 (92%)>РЭА (37%)>CYFRA 21-1 (9%) и SCC (9%)>NSE (4,5%)>СА-125 (3%)>СА 15-3 (1,5%)>СА 19-9 (1%). В отличие от онкомаркеров РЭА, СА 15-3, СА-125, NSE, СА 19-9, CYFRA 21-1, SCC, которые экспрессируются пропорционально росту опухоли, маркер эпителиальных карцином СА-62 показал самые высокие диагностические показатели при выявлении ранних стадий РЛ (I–II): чувствительность – 92,5%, специфичность – 96,3%, PPV – 91,2%, NPV – 97%, с 95% точностью выявления РЛ при биопсии.

Заключение. Результаты исследования показали, что для повышения специфичности компьютерно-томографической диагностики РЛ у пациентов с наличием подозрительных очагов на томограмме использование карцином-специфичного маркера СА-62 позволит улучшить интерпретацию визуализируемого локализованного очага и повысить точность дифференциальной диагностики на этапе постановки диагноза на ранних стадиях РЛ до 96%, что приведет к увеличению выживаемости пациентов. Из всей панели маркеров только гликопротеин СА-62 показывает высокий уровень корреляции с гистологией (карра 0,91) с точки зрения определения злокачественного процесса на фоне неоднозначной картины низкодозной компьютерной томографии (НДКТ). В перспективе добавление маркера СА-62 в текущую используемую систему оценки риска наличия РЛ в качестве пре-скрининга НДКТ сможет повысить качество выявления раннего РЛ за счет снижения доли ложноположительных результатов. Это поможет значительно снизить число пациентов, которым необходимо проведение НДКТ, что позволит вписать такой алгоритм скрининга в пропускную способность НДКТ-диагностики, снизить лучевую нагрузку на организм при организованном скрининге и иметь потенциальную возможность стать интегрированным в существующие скрининговые программы.

Ключевые слова: гликопротеин СА-62, немелкоклеточный рак легкого, ранняя диагностика, оценки риска наличия рака легкого, клиническое исследование, иммунохемилуминосцентный набор реагентов ИХА-СА-62

Для цитирования: Черкасова Ж.Р., Простякова А.И., Цуркан С.А., Суганов Н.В., Борода А.М., Жиленкова А.В., Пирогова Ю.Н., Сангаджиева З.Д., Русанов А.С., Рожков А.А., Фатьянова А.С., Никитина Н.М., Багмет Н.Н., Секачева М.И. Диагностическая значимость ракового антигена СА-62 для раннего выявления и дифференциальной диагностики немелкоклеточного рака легкого: результаты слепых клинических исследований. Современная Онкология. 2023;25(1):82–90. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202179

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Простякова Анна Игоревна – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова». E-mail: prostyakova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5922-6600; SPIN-код: 6625-0507

Черкасова Жаннета Рашидовна – канд. хим. наук, вед. науч. сотр. лаб. онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, ген. дир. ООО «Джейвис Диагностика». ORCID: 0000-0002-9074-7233; SPIN-код: 4166-2280

✉Anna I. Prostyakova – Cand. Sci. (Chem.), Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry. E-mail: prostyakova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5922-6600; SPIN code: 6625-0507

Janneta R. Tcherkassova – Cand. Sci. (Chem.), JVS Diagnostics LLC. ORCID: 0000-0002-9074-7233; SPIN code: 4166-2280

Diagnostic significance of CA-62 cancer antigen for early detection and differential diagnosis of non-small cell lung cancer: results of the blind clinical trials

Janneta R. Tcherkassova¹, Anna I. Prostyakova^{✉2}, Sergei A. Tsurkan¹, Nikolai V. Suganov¹, Alexander M. Boroda³, Angelina V. Zhilenkova³, Juliya N. Pirogova³, Zaiana D. Sangadzhieva³, Aleksandr S. Rusanov³, Aleksandr A. Rozhkov³, Anastasia S. Fatyanova³, Natalia M. Nikitina³, Nikolay N. Bagmet⁴, Marina I. Sekacheva³

¹JVS Diagnostics LLC, Moscow, Russia;

²Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Background. The combination of several diagnostic methods is used to predict treatment outcomes, assess overall survival, and increase the positive predictive value of detecting malignant lung and bronchial tumors.

Aim. To evaluate the diagnostic value of the CLIA-CA-62 chemiluminescence immunoassay reagent kit for the detection of early (Ia–IIb) and advanced (IIIa–c) stages of lung cancer (LC) in a double-blind clinical study and to assess the use of the CA-62 cancer antigen as a supportive decision-making tool in LC diagnosis in patients with suspicious changes on the tomogram or as a tool for pre-screening of LC prior to computed tomography (CT) to increase diagnostic sensitivity in the detection of early (I and II) stages of LC.

Materials and methods. A blinded clinical study was conducted on 304 clinically verified serum samples, including 141 samples from patients with non-small cell LC (NSCLC), 133 healthy volunteers, and 30 chronic obstructive pulmonary disease patients. Quantification of other well-known tumor markers used in the diagnosis of LC (CEA, CA-125, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE, and SCC), as well as the CA-62 marker in all serum samples was performed using electrochemiluminescent immunoassay Elecsys CA-125, ELECSYS CA 19-9, ELECSYS CYFRA 21-1 and ELECSYS SCC (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Germany, EU), enzyme-linked immunoassay CA 15-3-ELISA-BEST, CEA-ELISA-BEST, NSE-ELISA-BEST (AO Vector-Best, Russia) and chemiluminescent immunoassay CLIA-CA-62 (JVS Diagnostics, Skolkovo, Moscow, Russia).

Results. CA-62 glycoprotein showed the highest level of expression at stage I NSCLC (12 745 U/mL) compared to other tumor markers studied and remained very high at the later stages of cancer: stage II (11 261 U/mL) and stage III (10 220 U/mL). A comparative analysis of the ROC curves of the most promising tumor markers CEA, CYFRA 21-1, SCC, and CA-62 for the entire NSCLC cohort versus all healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease showed a significant difference in the area under the curve between CA-62 (AUC 0.981) and other markers: CEA (AUC 0.84) > CYFRA 21-1 (AUC 0.753) > SCC (AUC 0.682). When detecting early stages (I and II) of NSCLC, a comparison of the sensitivity of the studied tumor markers showed the following pattern: CA-62 (92%) > CEA (37%) > CYFRA 21-1 (9%) and SCC (9%) > NSE (4.5%) > CA-125 (3%) > CA 15-3 (1.5%) > CA 19-9 (1%). In contrast to the CEA, CA 15-3, CA-125, NSE, CA 19-9, CYFRA 21-1, and SCC tumor markers, which are expressed proportionally to tumor growth, the epithelial carcinoma marker CA-62 showed the highest diagnostic indicators in the detection of LC early stages (I–II): sensitivity 92.5%, specificity 96.3%, positive predictive value 91.2%, NPV 97%, with 95% accuracy of LC detection with biopsy.

Conclusion. The study results showed that in order to increase the specificity of computed tomography in diagnosing LC in patients with suspicious lesion on the CT scan on the tomogram, the use of the carcinoma-specific marker CA-62 can improve the interpretation of the localized focus visualized and increase the accuracy of differential diagnosis at the early stages of LC to 96%, thus contributing to an increase of the overall survival among patients with lung cancer. Of the entire panel of markers, only glycoprotein CA-62 showed a strong correlation with histology (kappa 0.91) in identifying the malignant process with inconclusive results of low-dose CT (LDCT). In the future, introducing the CA-62 marker to the current system for assessing the LC risk as a pre-screening for LDCT can improve the detection of early LC by reducing false-positive results. Once introduced into existing screening programs, it can help significantly reduce the number of patients who need LDCT, decreasing the workload of LDCT and reducing radiation exposure.

Keywords: CA-62 glycoprotein, non-small cell lung cancer, early diagnosis, lung cancer risk assessment, clinical study, CLIA-CA-62 chemiluminescence immunoassay kit

For citation: Tcherkassova JR, Prostyakova AI, Tsurkan SA, Suganov NV, Boroda AM, Zhilenkova AV, Pirogova JuN, Sangadzhieva ZD, Rusanov AS, Rozhkov AA, Fatyanova AS, Nikitina NM, Bagmet NN, Sekacheva MI. Diagnostic significance of CA-62 cancer antigen for early detection and differential diagnosis of non-small cell lung cancer: results of the blind clinical trials. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):82–90. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202179

Информация об авторах / Information about the authors

Цуркан Сергей Александрович – канд. фармацевт. наук, вед. науч. сотр. лаб. онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей ООО «Джейвис Диагностика». ORCID: 0000-0002-0030-1802; SPIN-код: 5645-2279

Суганов Николай Валерьевич – врач-хирург, мед. консультант ООО «Джейвис Диагностика». SPIN-код: 5359-8202

Борода Александр Моисеевич – науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4196-6042

Жиленкова Ангелина Владимировна – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0060-2197

Пирогова Юлия Николаевна – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Sergei A. Tsurkan – Cand. Sci. (Pharmaceut.), JVS Diagnostics LLC. ORCID: 0000-0002-0030-1802; SPIN code: 5645-2279

Nikolai V. Suganov – Surgeon, Medical advisor at JVS Diagnostics LLC. SPIN code: 5359-8202

Alexander M. Boroda – Res. Officer, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4196-6042

Angelina V. Zhilenkova – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0060-2197

Juliya N. Pirogova – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Введение

Во многих экономически развитых странах мира рак легкого (РЛ) является самым распространенным онкологическим заболеванием и вносит лидирующий вклад в смертность от всех видов рака, что представляет собой одну из самых актуальных проблем клинической онкологии. В 2020 г. РЛ унес жизни 1 796 144 человек во всем мире, что составило более 18% от всех случаев смерти от рака. Заболеваемость РЛ в мире снижается за последние десятилетия, при этом распространенность выросла – 28,39/100 тыс. населения в 1990 г. против 38,84/100 тыс. населения в 2019 г. [1, 2]. В России в 2020 г. РЛ заболел 47 021 человек [1–3]. Высокая заболеваемость РЛ отражает временной тренд распространенности курения, которое является причиной более 80% случаев данного онкозаболевания [3]. Несмотря на то что основной причиной развития РЛ считается длительное курение, нельзя недооценивать также и эпидемиологические доказательства взаимосвязи возникновения связанного с профессией РЛ и экспозицией к различным канцерогенным материалам (клей, краски, минеральные наполнители, удобрения, вредные газы и пары, древесная или асбестовая пыль), которые используются в строительстве или сельском хозяйстве. Профессиональные болезни органов дыхания (астма, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, туберкулез, легионеллез и др.) до 10 раз увеличивают риск развития РЛ. Таким образом, в группу риска развития РЛ попадают не только заядлые курильщики, но и шахтеры, химики, сельскохозяйственные работники и строители [4]. Плохой прогноз РЛ связан с тем, что до 70% всех случаев рака легкого выявляется на поздних стадиях, когда отсутствует возможность радикального лечения. К примеру, в России летальность больных в течение 2020 г. с момента установления диагноза злокачественного новообразования (ЗНО) С33, С34 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра составила 48,9% [2, 3].

Тем не менее в странах с высоким уровнем дохода в последние годы наблюдается улучшение превентивных мер благодаря широкому внедрению организованных скрининговых программ, которые позволяют выявлять ранние стадии рака [5]. Самым большим препятствием к осуществлению

организованного скрининга являются высокая стоимость таких программ и низкая пропускная способность оборудования, которые оказывают существенную финансовую нагрузку на систему здравоохранения [5]. В связи с этим разработка наиболее эффективного и экономически оправданного метода скрининга для раннего выявления этой патологии является актуальной задачей пульмонологии и онкологии.

В последнее время наиболее эффективным методом скрининга РЛ стала низкодозная компьютерная томография (НДКТ) органов грудной клетки, при которой удельный вес ранних стадий РЛ (I–II) возрос до 66–80% [6]. Однако в Российской Федерации метод НДКТ не позволяет широко использовать его в рамках организованного популяционного скрининга из-за ограниченной доступности и пропускной способности компьютерных томографов. Несмотря на обнадеживающие результаты крупных рандомизированных клинических скрининговых исследований с участием более 150 тыс. человек, медицинское сообщество до сих пор обсуждает экономическую обоснованность использования НДКТ для скрининга РЛ. Основные вопросы касаются критериев выбора целевой популяции для скрининга РЛ, выбора оптимального алгоритма скрининга, дифференциальной диагностики РЛ от других новообразований легкого, проявляющихся появлением очаговых образований в легком на томограмме, и большой доли ложноположительных результатов. При этом использование вспомогательных онкомаркеров (ОМ) может быть полезной стратегией для разрешения описанных выше задач. В зависимости от гистологической структуры РЛ возможно определение следующих биомаркеров: нейронспецифической энолазы (NSE), раково-эмбрионального антигена (CEA), цитокератинового фрагмента (CYFRA 21-1), маркера плоскоклеточного рака (SCC) и CA-125.

В данной статье мы сфокусировали свое внимание на перспективном для этой цели кандидате – высокочувствительном маркере эпителиальных карцином СА-62. Особенностью маркера СА-62 является то, что он представляет собой мезенхимальный N-гликопротеин с разветвленной цепочкой полисахаридов, который экспрессируется на поверхности эпителиальных ЭМП-трансформированных не-

Информация об авторах / Information about the authors

Сангаджиева Заяна Джангаровна – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0780-5277

Русанов Александр Сергеевич – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). SPIN-код: 4785-2353

Рожков Александр Александрович – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6520-3031

Фатьянова Анастасия Сергеевна – доц., каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5004-8307; SPIN-код: 2673-4625

Никитина Наталья Михайловна – науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Багмет Николай Николаевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд.-ния хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0001-8325-4409

Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0015-7094; SPIN-код: 4801-3742

Zaiana D. Sangadzhieva – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0780-5277

Aleksandr S. Rusanov – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). SPIN code: 4785-2353

Aleksandr A. Rozhkov – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6520-3031

Anastasia S. Fatyanova – Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5004-8307; SPIN code: 2673-4625

Natalia M. Nikitina – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Nikolay N. Bagmet – D. Sci. (Med.), Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0001-8325-4409

Marina I. Sekacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0015-7094; SPIN code: 4801-3742

дифференцированных стволовых клеток с самого начала канцерогенеза, что позволяет детектировать его с помощью иммунотеста ИХА-СА-62 на самых ранних стадиях рака, включая карциному *in situ*¹.

Цель исследования – оценить диагностические характеристики набора реагентов на основе иммунохемилюминесцентного анализа ИХА-СА-62 (РУ №2020/9880) для детекции ранних (Ia–IIb) и распространенных (III a–c) стадий РЛ в рамках двойного слепого клинического исследования (КИ) и рассмотреть возможность применения ракового антигена СА-62 в качестве вспомогательного инструмента НДКТ для принятия решения при диагностировании РЛ у пациентов с наличием подозрительных очагов на томограмме или в качестве инструмента пре-скрининга РЛ до КТ-диагностики для повышения диагностической чувствительности при выявлении ранних (I и II) стадий РЛ.

Материалы и методы

Образцы сыворотки

Все образцы сыворотки крови взяты до начала лечения. В данное исследование включены 304 ослепленных образца сыворотки крови, из них 133 от условно здоровых добровольцев, 30 – от пациентов с ХОБЛ и 141 – от пациентов с гистологически верифицированным НМРЛ. Для определения стадии НМРЛ использовали 8-е издание (2017 г.) Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM [7, 8]. Больные НМРЛ распределены по стадиям заболевания: стадия I (n=44), стадия II (n=23) и стадия III (n=74). Все образцы протестированы двумя независимыми экспертными группами в различных клинических лабораториях. Данное исследование включало в себя 2 группы образцов, полученных из различных источников. Ослепленная 1-я группа состояла из 209 образцов сыворотки: 100 от условно здоровых добровольцев, стадии I (n=44), стадии II (n=23) и стадии IIIa–c (n=42) больных НМРЛ. Часть образцов сыворотки пациентов с ранними стадиями НМРЛ (n=30) из 1-й группы получена из Bio Specimen Bank Precision For Medicine, Inc (США). Большинство образцов сыворотки в этой группе (69%) – от больных с ранними стадиями НМРЛ. Ослепленная 2-я группа состояла из 95 образцов сыворотки, в том числе от условно здоровых добровольцев (n=33), 32 образца – от больных НМРЛ (стадия IIIa–c) и 30 образцов – от больных ХОБЛ, полученных в Institut für Klinische Chemie (Франкфурт, Германия). Большинство больных НМРЛ (54,5%) имели плоскоклеточную карциному, 42% – аденокарциному и 3,5% – крупноклеточную карциному. Средний возраст составил 53 года (95% доверительный интервал – ДИ 44–85) среди условно здоровых добровольцев, 68 лет (95% ДИ 24–93) – среди больных НМРЛ и 66 – у больных ХОБЛ. Все больные относились к европеоидной расе. Большинство больных НМРЛ (84%) выявлены в рамках НДКТ-скрининга, а оставшиеся 16% – после проявления клинических симптомов РЛ. Все образцы сыворотки отделяли центрифугированием (1300g, 10 мин) в SST (Serum-separating tube) – вакуумных пробирках с активатором свертывания и разделительным гелем. После этого все исследуемые образцы сыворотки инaktivированы при помощи термообработки (56°C, 30 мин), с использованием утвержденных санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» в соответствии с постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №4 (с изменениями на 25 мая 2022 г.). После этого все образцы заморожены при -86°C до их использования.

Одобрение этических норм и согласие на участие

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет; протокол №07-17 заседания Локального этического комитета от 13.09.2017). Все пациенты,

включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании; сбор биологического материала и клинических данных проводили в соответствии со стандартным утвержденным протоколом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Дизайн КИ

Двойное слепое КИ с использованием образцов сыворотки пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НМРЛ проведено во ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) и в научно-исследовательской лаборатории в Сколково. В ходе проведения исследования группа врачей-исследователей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) не знала идентификацию образцов до выполнения анализа данных. Ослепление проводили специалисты внешней независимой медицинской лаборатории, аккредитованной Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения РФ. Такой дизайн исследования обеспечивает высокий уровень достоверности и позволяет избежать какой-либо предвзятости. В результате группа независимых экспертов раскрыла идентификацию образцов только после завершения количественных измерений.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных результатов измерений, анализ ROC-кривых, измерение площади под кривой (AUC), расчет диагностических характеристик теста (чувствительность – Sen, специфичность – Sp, положительная предиктивная величина – PPV, отрицательная предиктивная величина – NPV и точность теста – Accuracy) для выявления ранних стадий НМРЛ проводили с помощью программы MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Количественное измерение уровня ОМ

Сывороточный уровень ОМ анализировали после постановки диагноза и до назначения лечения. Для сравнения всех исследуемых образцов в рамках слепых КИ количественное измерение уровня широко известных ОМ проводили с использованием наборов реагентов ELECSYS CA-125, ELECSYS CA 19-9, ELECSYS CYFRA 21-1, и ELECSYS SCC (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) на многоканальном иммуноанализаторе MODULAR ANALYTICS E170 Elecsys (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) в режиме электрохемилюминесценции. Количественное измерение уровня РЭА (CEA), СА 15-3 и NSE проводили с применением ИФА-наборов реагентов СА15-3-ИФА-БЕСТ, РЭА-ИФА-БЕСТ, NSE-ИФА-БЕСТ (АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск, Россия) на ридере Tecan Spark (Германия, ЕС). Сывороточный уровень ракового антигена СА-62 измеряли с использованием хемилюминесцентного набора реагентов ИХА-СА-62 (РУ, ООО Джейвис Диагностика, Россия) на ридере Tecan Spark (Германия, ЕС).

Результаты

В рамках слепого КИ проведено сравнение диагностических характеристик маркеров СА-62, РЭА (CEA), СА 15-3, NSE, CA-125, CA 19-9, CYFRA 21-1 и SCC на 304 образцах сыворотки пациентов, включая 141 образец от пациентов с НМРЛ (стадии I–III), 133 образца от условно здоровых добровольцев и 30 образцов от больных ХОБЛ. Среди больных НМРЛ 48% имели ранние стадии заболевания, в то время как 52% составляли больные с распространенными стадиями РЛ. В табл. 1 приведена описательная статистика исследованных образцов от пациентов с НМРЛ (включая распределение по стадиям), от условно здоровых добровольцев и от больных ХОБЛ, медианные и средние (SD, ДИ 95%) значе-

¹Cherkasova JR, Tsurkan SA, Kondratiev VB, Moro-Vidal R. Cancer antigen for early cancer detection. Patent RU2020114411A, WO2021215955A1 (2021).

Таблица 1. Описательная статистика значений маркеров в исследованных образцах
Table 1. Descriptive statistics of marker values in the studied samples

Маркер	Диагноз	ХОБЛ	Условно здоровые	НМРЛ	НМРЛ, стадия I	НМРЛ, стадия II	НМРЛ, стадия III
	Количество	30	133	141	44	23	74
CA-62	Ср/Медиана	3808/4016	2652/2667	11 178/10 967	12 745/12 822	11 261/8772	10 220/10 390
	95% ДИ	От 3410 до 4206	От 2479 до 2824	От 10 423 до 11 932	От 11 064 до 14 425	От 8780 до 13 741	От 9522 до 10 917
CEA	Ср/Медиана	2,49/2,25	2,4/2,2	17,61/4,6	4,48/3,7	10,73/5,2	27,55/5,1
	95% ДИ	От 2,07 до 2,9	От 2,21 до 2,59	От 5,8 до 29,4	От 3,56 до 5,41	От 4,36 до 17,1	От 5,26 до 49,8
CYFRA 21-1	Ср/Медиана	2,10/2,05	1,61/1,5	3,76/2,8	1,91/1,95	2,80/1,9	5,15/4,35
	95% ДИ	От 1,82 до 2,39	От 1,472 до 1,746	От 3,233 до 4,278	От 1,666 до 2,161	От 1,488 до 4,115	От 4,364 до 5,929
NSE	Ср/Медиана	18,7/21	12,0/12,0	15,8/14,0	8,9/8,0	11,61/11,1	21,2/22,4
	95% ДИ	От 15,8 до 21,5	От 10,7 до 13,3	От 13,9 до 17,6	От 6,7 до 11,2	От 7,6 до 15,6	От 18,8 до 23,6
SCC	Ср/Медиана	1,32/1,2	0,93/1,0	2,2/1,4	0,98/0,9	2,31/1,1	2,8/1,7
	95% ДИ	От 1,15 до 1,5	От 0,8 до 1,0	От 1,42 до 2,9	От 0,83 до 1,1	От -0,22 до 4,8	От 1,63 до 4,0

Таблица 2. Полученные диагностические характеристики различных маркеров
Table 2. Diagnostic characteristics of different markers

Маркер	Порог	Sen	Sp	PPV, %	NPV, %	Accuracy, %
CEA	>5 нг/мл	68/141 (48,2%)	153/163 (93,8%)	84,5	65,2	72,7
CA-62	>5000 Ед/мл	136/141 (96,4%)	158/163 (97%)	96,4	96,3	96,7
CA-62	>5600 Ед/мл	126/141 (89%)	163/163 (100%)	100	90,5	95,1
NSE	>25 нг/мл	13/141 (9,2%)	156/163 (96%)	68,4	26,7	55,6
SCC	>2 нг/мл	26/141 (18,4%)	160/163 (98%)	89,6	58,2	61,2
CYFRA 21-1	>3,3 нг/мл	62/141 (44%)	156/163 (96%)	91,2	66,4	72
ProGRP	>50 пг/мл	10/141 (7,1%)	155/163 (95%)	55,5	54,2	54,3
CA-125	>35 Ед/мл	31/141 (22%)	158/163 (97%)	86,1	58,9	62,2
CA 15-3	>30 Ед/мл	27/141 (19%)	161/163 (98%)	93,0	58,5	61,8

Таблица 3. Диагностическая чувствительность маркеров по стадиям НМРЛ
Table 3. Diagnostic sensitivity of markers by NSCLC stages

НМРЛ	CEA, нг/мл (%)	NSE, нг/мл (%)	SCC, нг/мл (%)	CYFRA 21-1, нг/мл (%)	CA-62, Ед/мл (%)	CA-125, Ед/мл (%)	CA 15-3, Ед/мл (%)	CA-62, CEA, CYFRA 21-1
Стадия I	10/44 (22,7)	1/44 (2,2)	2/44 (4,5)	1/44 (2,2)	40/44 (91)	0/44 (0)	0/44 (0)	39/44 (89%)
Стадия II	15/23 (65,2)	2/23 (8,7)	3/23 (13)	5/23 (22)	22/23 (95,6)	2/23 (8,6)	1/23 (4,3)	20/23 (87%)
Стадия III	42/74 (56,7)	18/74 (24,3)	21/74 (28,4)	56/72 (76)	74/74 (100)	27/74 (36,5)	23/74 (31)	72/74 (98%)

ния уровней исследованных ОМ. У большинства (83%) пациентов с ХОБЛ медиана концентрации маркера СА-62 и РЭА составила 2606 Ед/мл и 2,3 нг/мл соответственно. Эти показатели находятся на том же уровне, что и у условно здоровых добровольцев (2664 Ед/мл для СА-62 и 2,4 нг/мл для РЭА). Лишь у 3% образцов из группы ХОБЛ (4/30) и условно здоровых добровольцев (1/133) установлен незначительно повышенный уровень СА-62 при стандартной пороговой величине 5 тыс. Ед/мл (специфичность теста – 97%). Для раково-эмбрионального антигена (СЕА) только у 6% образцов с ХОБЛ уровень маркера оказался незначительно повышен (при использовании пороговой величины 5 нг/мл). В то же самое время для всех остальных исследованных маркеров медианы показателей среди условно здоровых добровольцев (n=133) и больных ХОБЛ (n=30) находились в одном диапазоне с показателями пациентов с ранними стадиями НМРЛ.

Использование более высокой пороговой величины (5600 Ед/мл) для маркера СА-62 позволило повысить специфичность теста до 100% при выявлении НМРЛ с сохранением высокой 89% чувствительности.

Уровень экспрессии ОМ РЭА (4,2–5,1 нг/мл), СА 15-3 (17–27 Ед/мл), СА-125 (21–28 Ед/мл), NSE (8–22 нг/мл), СА 19-9 (12–37 Ед/мл), CYFRA 21-1 (1,9–4,35 нг/мл) и SCC (0,9–1,7 нг/мл) у больных НМРЛ коррелирует с литературными данными для ранних (I, II) и поздних стадий немелкоклеточно-

го РЛ [9]. Сравнительный анализ результатов измерений ОМ РЭА, СА 15-3, СА-125, NSE, СА 19-9, CYFRA 21-1, SCC и СА-62 в сыворотке 141 больного НМРЛ достоверно показал, что уровень ракового антигена СА-62 значительно повышен (10 967 Ед/мл) у 136/141 (96,4%) больного НМРЛ по сравнению с другими ОМ: 48,2% РЭА, 44% CYFRA 21-1, 22% СА-125, 19% СА 15-3, 18,4% SCC, 10% СА 19-9 и 9,2% NSE. В отличие от всех исследованных в данной работе ОМ гликопротеин СА-62 продемонстрировал самый высокий уровень экспрессии на стадии I НМРЛ (12745 Ед/мл), который оставался очень высоким на более распространенных стадиях онкозаболевания: стадия II (11261 Ед/мл) и стадия III (10220 Ед/мл). Используя рекомендованные производителями иммуноанализов стандартные пороговые величины для ECLIA Elecsys CA-125, СА 19-9, CYFRA 21-1 и SCC, СА15-3-ИФА-БЕСТ, РЭА-ИФА-БЕСТ, NSE-ИФА-БЕСТ и ИХА-СА-62, рассчитаны их диагностические характеристики для всех стадий НМРЛ (I–III), представленные в табл. 2.

На рис. 1 представлены доли исследованных образцов сыворотки с повышенным уровнем маркеров среди больных с ранними (n=67) и поздними стадиями НМРЛ (n=74), условно здоровых добровольцев и больных ХОБЛ (n=163). Сравнение чувствительности исследованных ОМ при выявлении ранних стадий (I и II) НМРЛ выявило самую большую чувствительность (92%) для маркера СА-62 (см. рис. 1) по срав-

Рис. 1. Доля образцов сыворотки с повышенным уровнем маркеров в группах анализа.

Fig. 1. Proportion of serum samples with elevated levels of markers in analysis groups.

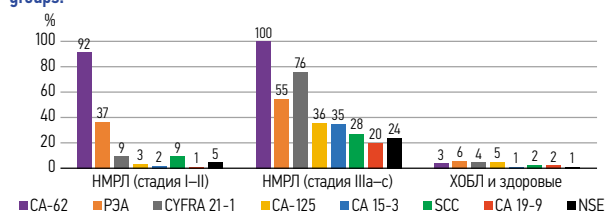
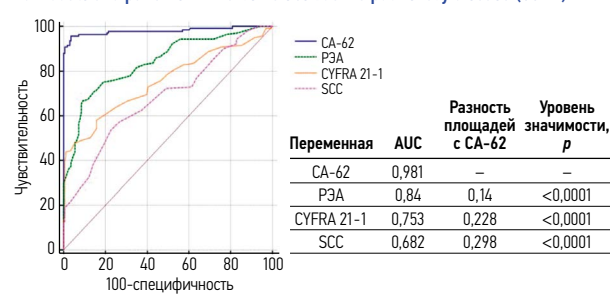


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых маркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 для всех стадий НМРЛ против всех условно здоровых людей и больных ХОБЛ.

Fig. 2. Comparison of ROC curves for CEA, CYFRA 21-1, SCC, and CA-62 markers for patients with all stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) vs. all healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).



нению с РЭА, CYFRA 21-1 и SCC, которые уже используются в диагностике и мониторинге РЛ [10]. На местно-распространенной IIIa-c стадии с поражением бифуркационных лимфатических узлов или лимфоузлов средостения чувствительность маркеров убывает в следующем порядке: CA-62 (100%)>CYFRA 21-1 (75%)>РЭА (55%)>CA-125 (36%)>CA 15-3 (35%)>SCC (28%)>NSE (24%)>CA 19-9 (20%). В когорте пациентов с ХОБЛ использование рекомендованных пороговых величин для каждого ОМ выявило незначительное количество ложноположительных результатов: от 1,2% для CA 15-3 до 5,5% для РЭА (см. рис. 1).

Сравнительный анализ ROC-кривых ОМ РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 для всей когорты НМРЛ против всех условно здоровых добровольцев и больных ХОБЛ (рис. 2) показал достоверное различие в значениях AUC между CA-62 (AUC=0,981) и другими маркерами (разность площадей AUC=0,21–0,7) для всей когорты больных: РЭА (AUC=0,84)>CYFRA 21-1 (AUC=0,753)>SCC (AUC=0,682).

Наилучшие диагностические показатели чувствительности и специфичности раннего РЛ наблюдались для CA-62 и РЭА. Среди исследованных нами маркеров способность к дифференцированию ранних стадий НМРЛ от когорты больных ХОБЛ и здоровых людей наиболее заметна для маркера CA-62 (AUC=0,973) с диагностической чувствительностью 89% при 97% специфичности (рис. 3, табл. 3). Этот вывод подтверждает, что N-гликопротеин CA-62 обладает наибольшей точностью (96%) при выявлении самых ранних стадий НМРЛ у бессимптомных пациентов. У пациентов с подозрительным очагом на томограмме использование маркера CA-62 позволило улучшить диагностирование НМРЛ: Sen – 96%, Sp – 87%, PPV – 97%, NPV – 81%, точность теста – 94%.

Площади под ROC-кривой для маркеров CYFRA 21-1 (AUC=0,598) и SCC (AUC=0,517) незначительны, что означает, что сами по себе они не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностирования бессимптомного РЛ. Однако добавление фрагмента цитокератина 19 CYFRA 21-1 к панели CA-62 и РЭА позволяет максимально улучшить специфичность за счет исключения ложноположительных результатов, что значительно повышает диагностическую значимость панели ОМ (CA-62, РЭА и CYFRA 21-1): 100% специфичность, 93% чувствительность, 100% PPV, 94% NPV и 94% точность теста (см. табл. 3).

Рис. 3. Сравнение ROC-кривых маркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 ранних стадий НМРЛ против больных ХОБЛ.

Fig. 3. Comparison of ROC curves for CEA, CYFRA 21-1, SCC, and CA-62 markers for patients with early-stage NSCLC versus COPD patients.

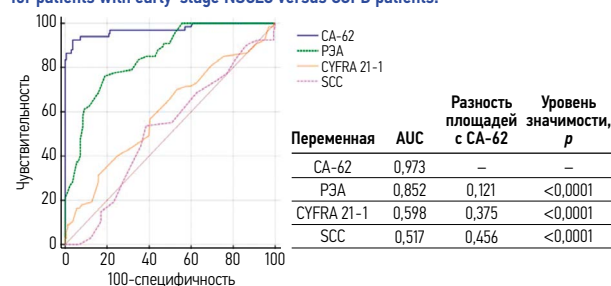
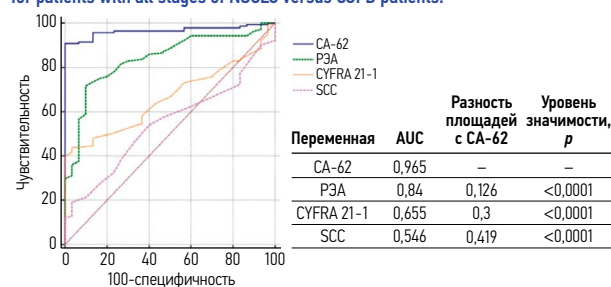


Рис. 4. Сравнение ROC-кривых маркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 для всех стадий НМРЛ против больных ХОБЛ.

Fig. 4. Comparison of ROC curves for CEA, CYFRA 21-1, SCC, and CA-62 markers for patients with all stages of NSCLC versus COPD patients.



Сравнение ROC-кривых маркеров РЭА, CYFRA 21-1, SCC и CA-62 для всех стадий НМРЛ против больных ХОБЛ приведено в рис. 4.

Сравнительный анализ представленных данных по различным маркерам и их панелям (табл. 4), используемым в диагностике РЛ, показал, что гликопротеин CA-62 и его комбинации с другими маркерами обладают наиболее высокими значениями прогностической ценности положительного результата PPV и NPV по сравнению с имеющимися лабораторно-диагностическими методами оценки ЗНО легкого.

Обсуждение

В данной статье мы оценивали диагностические показатели набора реагентов ИХА-CA-62 для выявления ранних (I–II) и поздних стадий РЛ по сравнению с другими ОМ (РЭА, CA-125, CA15-3, SCC, CYFRA 21-1, NSE и CA 19-9) в когорте из 304 пациентов.

В последнее время наиболее эффективным методом скрининга РЛ стала НДКТ, которая позволяет выявлять около 57% ранних стадий в отличие от рентгенографии грудной клетки (39%) [1, 6]. Результаты National Lung Screening Trial (NLST), проведенного в США в 2011 г., которое включало в себя три последовательных НДКТ-исследования более 53 тыс. человек, продемонстрировало обусловленное НДКТ снижение на 20% смертности от РЛ и на 7% общей смертности.

В рамках пилотного проекта «Низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки – скрининг рака легкого», который проводился в 10 городских поликлиниках Москвы с 2017 по 2019 г., сделано свыше 11,5 тыс. НДКТ, по результатам которых 376 человек направлены к онкологу и выявлено 308 верифицированных случаев РЛ [9]. Впервые в РФ по результатам скрининговой программы определено необходимое количество НДКТ-исследований бессимптомных пациентов в группе риска для выявления одного верифицированного случая РЛ (36) и одного случая РЛ на ранних (I–II) стадиях (90) за 2 года скрининга [11]. В результате проведения НДКТ-скрининга удельный вес ранних стадий (I–II) РЛ вырос на 37,5%: с 28,5 до 52% после 1 НДКТ и до 66% после 2 НДКТ. Согласно данным Минздрава России пилотный проект по скринингу РЛ в Москве, как и междуна-

Таблица 4. Сравнение диагностических показателей различных маркеров и их панелей, используемых в диагностике НМРЛ
Table 4. Comparison of diagnostic characteristics of different markers and their panels used in NSCLC diagnosis

Маркер или панель маркеров	N пациентов	Sen, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	Точность теста, %
CEA, CYFRA 21-1 и SCC [16]	802 РЛ (472 НМРЛ)	82	92	98,3	51,8	67,5
CEA и CYFRA 21-1 [10]	892 пациента (655 НМРЛ)	33	95	47,4 (prevalence = 12%)	34	49
CA 125, CA 19-9, CA 15-3 и TAG-72.3 [17]	802 РЛ (417 НМРЛ)	81,6	93,3	98,3	51,8	83,6 (стадия I–III)
CEA, CA 15-3, SCC, CYFRA 21-1, NSE и ProGRP [16]	3144 РЛ	88,5	82	83,7	87,3	85,8
	908 НМРЛ	87,1	82	85,3	84,1	85,5
CEA, CYFRA 21-1, SCC, NSE, ProGRP и CA-125 [10]	2097 пациентов (1048 НМРЛ)	87,12	64,6	93,5	46	83,8
CEA и OPN [13]	200 пациентов (80 НМРЛ)	87,5	86,7	79	91	86
CEA и DKK1 [9]		92,5	76,7	72,5	93,5	83
Сигнатура аутоиммунных антител против антигенов (p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, Annexin I и SOX2) [14]	776	40	82	7	97,6	80
(p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, SOX2, HuD и MAGE A4) [18]	836	47	90	10	98,7	89
MSC-подход на основе сигнатуры микро-РНК [15]	225	87	81	27	99	80
CA-62*	304	96	97	96,4	96,3	96,7
РЭА, CA-62 и CYFRA 21-1*	304	93	100	100	94	94

*Результаты слепого КИ.

родные рандомизированные КИ, показал эффективность НДКТ-метода при снижении смертности от РЛ на 23% на первом году скрининга. Без скрининга смертность от РЛ составляла 52%, а при скрининге – 29%. Однако предотвращение смерти 1 человека от РЛ вызывает необходимость проведения 320 НДКТ-исследований [11].

Несмотря на очевидные достоинства НДКТ-скрининга, он имеет и серьезные недостатки. Авторы [12] оценили распространенность доклинического НДКТ и положительную предиктивную величину PPV НДКТ-диагностики, которая оказалась довольно низкой (ниже 20%) для всех определенных целевых групп заядлых курильщиков в соответствии с возрастом и историей курения. Глобальная гипердиагностика РЛ в рамках скрининга также является большой проблемой, которая, по оценкам различных исследований, составляет от 18 до 67% [11]. В РФ метод НДКТ не позволяет широко использовать его в рамках организованного популяционного скрининга в связи с ограниченной доступностью и пропускной способностью НДКТ-томографов. Особенно проблема доступности низкодозных компьютерных томографов касается отдаленных регионов России, в том числе сельских местностей и небольших городов.

Кроме НДКТ для мониторинга лечения больных РЛ и наблюдения за их состоянием по достижении ремиссии широкое применение нашло использование ОМ как для оценки эффективности проводимой химиотерапии, так и для выявления рецидива заболевания и динамического наблюдения за пролеченными больными РЛ [9, 10, 13–17]. Примерами таких маркеров являются РЭА, NSE, SCC, CYFRA-21 и CA-125, однако все эти biomаркеры имеют низкую чувствительность, которая не позволяет выявлять достоверную прямую зависимость между прогрессированием заболевания и уровнем их экспрессии. Ограничение на использование ОМ для диагностики РЛ связано с их низкой чувствительностью (15–40%) при выявлении ранних стадий онкозаболевания [14, 16].

Результаты КИ, описанные в данной статье, демонстрируют наиболее значимые диагностические показатели с использованием карцином-специфического маркера СА-62 для выявления НМРЛ (стадии I–III): чувствительность – 96% при 97% специфичности по сравнению с показателями других исследованных нами ОМ или их комбинаций, описанных в литературе (см. табл. 4). Наилучшие показатели чувствительности при выявлении ранних стадий (I и II) НМРЛ наблюдали для СА-62 (92%) среди всех исследован-

ных ОМ: РЭА (37%), CYFRA 21-1 (9%), SCC (9%), NSE (4,5%), CA-125 (3%), CA 15-3 (1,5%) и CA 19-9 (1%); см. рис. 1. В исследовании использовали пороговые величины, рекомендованные производителями иммуноанализов: 5 нг/мл для РЭА, 5 тыс. Ед/мл для СА-62, 35 Ед/мл для CA-125, 2,4 нг/мл для SCC, 25 нг/мл для NSE, 3,3 нг/мл для CYFRA 21-1, 30 Ед/мл для CA 15-3. Использование повышенной пороговой величины маркера СА-62 (5600 Ед/мл) позволило добиться устранения ложноположительных результатов, высокого уровня специфичности (100%) при 89% чувствительности и высокой PPV – 96%, необходимых для клинического выявления ранних стадий РЛ. Другой подход к устранению ложноположительных результатов заключается в комбинировании ракового антигена СА-62 с маркерами РЭА и CYFRA 21-1. Полученные нами результаты показывают, что при комбинации двух различных N- и O-гликопротеинов с цитокератиновым фрагментом 19 (CEA, CA-62 и CYFRA 21-1) удается достичь 100% специфичности, 93% чувствительности, 100% PPV, 94% NPV и 94% точности. Дополнительной оценкой эффективности применения маркеров является расчет коэффициента каппа (k), который показывает, насколько один диагностический тест согласуется с другим методом оценки, принятым за истинное суждение [18]. Согласие между двумя методами оценки считается плохим, если $0 < k < 0,20$, и хорошим, если $k > 0,81$. В случае оценки эффективности выявления больных НМРЛ из общей когорты пациентов значения этих коэффициентов распределились следующим образом: СА-62 – 0,92, CYFRA 21-1 – 0,44, CEA – 0,43 и SCC – 0,19. Аналогичные результаты получены при оценке критериев согласия в когорте пациентов с ранними стадиями НМРЛ: СА-62 – 0,88, CYFRA 21-1 – 0,09, CEA – 0,37, SCC – 0,09. Таким образом, из всей панели маркеров только маркер эпителиальных карцином СА-62 показывает высокий уровень корреляции с гистологией с точки зрения определения злокачественного процесса на фоне неоднозначной картины НДКТ.

Важно отметить, что в отличие от муцинов и других ОМ, которые экспрессируются пропорционально росту опухоли, маркер эпителиальных карцином СА-62 обладает очень высокой чувствительностью (91–96,4%) на самых ранних стадиях НМРЛ (см. рис. 2), что, несомненно, является его большим преимуществом перед другими ОМ. Уникальная особенность сильно гликозилированного N-гликопротеина СА-62 заключается в том, что он экспрессируется в большом количестве на клеточной мембране перерожденных малигнизированных стволовых клеток с самого начала канцерогенеза,

задолго до появления клинических симптомов*. Чувствительность, специфичность, PPV, NPV и точность ИХА-СА-62 теста для всей когорты больных НМРЛ являлись высокими и составили 96, 97, 96,4, 96,3 и 96,7%, что превышает суммарные показатели других ОМ и их панелей, представленных в табл. 4, которые в настоящее время используются в диагностике РЛ. Таким образом, использование маркера СА-62 в качестве инструмента для дифференциальной компьютерно-томографической диагностики РЛ у пациентов с характерными изменениями на томограмме позволит улучшить интерпретацию визуализируемого локализованного очага, исключить ложноположительные результаты и повысить точность выявления ранних стадий РЛ.

Другие методы диагностики РЛ имеют либо низкую чувствительность – от 25–40 до 80% в зависимости от стадии заболевания, либо низкую специфичность или недостаточные показатели PPV и NPV. Как показали исследования группы R. Molina и соавт. [16], успешные комбинации ОМ обладают достаточной диагностической чувствительностью для выявления РЛ. Проведенные авторами КИ на 802 пациентах показали, что использование комбинации нескольких известных маркеров (CEA, CYFRA 21-1 и SCC) для НМРЛ и (прогастрин-рилизинг пептид – ProGRP, NSE, CEA или CYFRA 21-1) для МРЛ позволяет достигать Sen 80% у больных РЛ при Sp 92% на стадии I–III РЛ. Исследования К. Okamura и соавт. [10] подтвердили высокую диагностическую ценность ОМ CEA и CYFRA 21-1 для дифференцирования 655 пациентов с первичным РЛ от 237 больных ХОБЛ. Чувствительность и специфичность РЭА (CEA) для диагностики РЛ составили 69 и 68% соответственно по сравнению с 43% для CYFRA 21-1 при Sp 89%. Комбинированное использование этих двух маркеров выявило более значимую положительную предиктивную величину PPV 87,3% по сравнению с индивидуальными ОМ при Sen 33% и Sp 95% для РЛ при коэффициенте распространенности 51% пациентов из группы риска. Более поздние исследования группы R. Molina и соавт. [17] идентифицировали шесть сывороточных ОМ (CEA, CA 15-3, SCC, CYFRA 21-1, NSE и ProGRP), которые ассоциированы с гистологическими подтипами РЛ: НМРЛ и МРЛ. Авторы показали, что комбинированное использование 6 описанных выше ОМ продемонстрировало лучшие диагностические показатели для выявления НМРЛ по сравнению с индивидуальными характеристиками ОМ: лучшую чувствительность, специфичность, PPV и NPV (87,1, 82, 85,3 и 84,3% соответственно). Представленные в табл. 4 панели ОМ, используемых в диагностике РЛ, апробированы на более распространенных стадиях (II–IV) в отличие от проведенного нами КИ. Различные группы авторов также исследовали и другие комбинации ОМ CA-125, CA 19-9 и CEA [10] или CA-125, CA 19-9 и TAG-72.3 [14] для диагностики РЛ. Эти маркеры показали гораздо более низкий диапазон чувствительности, причем только некоторые из них (CA-125 и TAG-72.3) имеют повышенный уровень при НМРЛ (см. табл. 4). J. Sun и соавт. [13] исследовали другую интересную комбинацию ОМ для диагностики НМРЛ: CEA, секреторный сиалопротеин остеопонтин (OPN) и секретируемый белок Dickkopf-1 (DKK1), которые показали многообещающие результаты. Чувствительность и специфичность комбинации CEA и OPN для НМРЛ (AUC=0,920; 95% ДИ 0,875–0,964) – 87,5 и 86,67% соответственно. Площадь под ROC-кривой диагностики CEA и DKK1 для НМРЛ составила AUC=0,912 (95% ДИ 0,866–0,958) при чувствительности и специфичности 92,5 и 76,67% соответственно. За последние 5 лет накопилось значительное количество данных по другим перспективным маркерам для диагностики РЛ: аутоиммунным антителам [9] и микро-РНК [12].

Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают, что комбинированное использование ОМ может быть полезной стратегией для улучшения комплексной оценки риска наличия РЛ. Снижение доли ложноположительных результатов первоначальных НДКТ-исследований, так же, как и снижение гипердиагностики РЛ с ис-

пользованием более эффективной оценки агрессивности опухоли, представляет важную и пока не достигнутую клиническую задачу.

Заключение

Полученные в данном КИ результаты продемонстрировали перспективность использования маркера СА-62 в качестве эффективного метода пре-скрининга РЛ до компьютерно-томографической диагностики. Такой подход позволит повысить диагностическую чувствительность выявления ранних (I и II) стадий РЛ.

Последовательное использование инструментального метода НДКТ-диагностики для визуальной детекции новообразований легкого и *in vitro* диагностического метода ИХА-СА-62 может значительно улучшить существующий НДКТ-скрининг РЛ. Полученные нами результаты показывают, что кроме СА-62 комбинация СА-62, CEA и CYFRA 21-1 представляет собой достоверную панель ОМ для диагностики РЛ в дополнение к КТ в группе высокого риска. В рамках проведенного двойного слепого КИ сделаны следующие выводы:

В отличие от других ОМ CEA, CA 15-3, CA-125, NSE, CA 19-9, CYFRA 21-1, SCC, которые экспрессируются пропорционально росту опухоли, использование высокочувствительного маркера эпителиальных карцином СА-62 для выявления ранних стадий РЛ (Ia–IIb) показало самые высокие диагностические показатели: чувствительность – 92,5%, специфичность – 96,3%, PPV – 91%, NPV – 97%, точность выявления РЛ при биопсии – 95%.

Сравнительный анализ результатов измерений различных ОМ в сыворотке всей когорты 141 больного НМРЛ (I–III) достоверно показал, что уровень ракового антигена СА-62 значительно повышен у 136/141 (96,4%) больного НМРЛ при 97% специфичности, PPV – 96,4%, NPV – 96,3% по сравнению с другими ОМ: 48,2% CEA, 44% CYFRA 21-1, 22% CA-125, 19% CA 15-3, 18,4% SCC, 10% CA 19-9 и 9,2% NSE, которые часто «пропускают» ранние стадии РЛ.

Для повышения специфичности компьютерно-томографической диагностики РЛ у пациентов с наличием подозрительного очага на томограмме использование карцином-специфического (Sp – 96%) маркера СА-62 позволит улучшить интерпретацию визуализируемого локализованного очага и повысить точность выявления ранних стадий РЛ до 94%, что должно привести к назначению своевременного лечения и к увеличению выживаемости пациентов.

В перспективе добавление карцином-специфического маркера СА-62 в текущую используемую систему оценки риска наличия РЛ в качестве пре-скрининга НДКТ сможет повысить качество выявления раннего РЛ за счет снижения ложноположительных результатов. Это поможет значительно снизить число пациентов, которым будет необходимо проведение НДКТ, что позволит полностью вписать такой алгоритм скрининга в пропускную способность компьютерно-томографической диагностики и снизить лучевую нагрузку на организм при организованном скрининге.

Таким образом, внедрение теста СА-62 в систему здравоохранения до проведения компьютерно-томографической диагностики заболеваний легкого может снизить общую стоимость программ скрининга РЛ. Особенно это может быть актуально для жителей удаленных регионов РФ, где доступ к выполнению НДКТ-диагностики ограничен.

В связи с этим представляется важным оценить эффективность теста ИХА-СА-62 в конкретных клинических применениях, например в контексте пилотной программы скрининга пациентов группы риска (возраст – старше 50 лет, заядлый курильщик) для достоверного выявления ранних стадий РЛ. Эти исследования потенциально могут дать представление о полезности биомаркера СА-62 в качестве теста I-й линии для отбора субъектов в группу повышенного риска наличия РЛ, которым необходимо проводить дальнейшую НДКТ-диагностику, потенциально избегая радиологического воздействия на лиц из группы низкого риска РЛ с отрицательным тестом.

Также представляется продуктивным проведение клинической апробации на группе пациентов с подозрительными изменениями на томограмме легких по выработке рабочего алгоритма дифференциальной диагностики на этапе постановки диагноза с использованием маркера СА-62. Снижение доли ложноположительных результатов, полученных при последовательном использовании НДКТ-сканирования и анализа ИХА-СА-62 имеет большое клиническое значение в контексте улучшения НДКТ-диагностики и снижения потенциальных возможных побочных эффектов, связанных с повторными исследованиями КТ или другими ненужными инвазивными диагностическими вмешательствами.

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. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» №075-15-2022-304.

Funding source. This work was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers "Digital biodesign and personalized healthcare" №075-15-2022-304.

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет; протокол №07-17 от 13.09.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); protocol №07-17 dated 13.09.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancer today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Accessed: 15.01.2023.
2. 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 [Sostoiannie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21708
4. Verma M. Cancer Epidemiology. USA, 2009 Humana Totowa, NJ. DOI:10.1007/978-1-60327-492-0
5. Chaput G, Del Giudice ME, Kucharski E. Cancer screening in Canada: What's in, what's out, what's coming. *Can Fam Physician*. 2021;67(1):27-9. DOI:10.4674/cfp.670127
6. Screening for Lung Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(10):962-70. DOI:10.1001/jama.2021.1117
7. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition. Eds MB Amin, SB Edge, FL Greene. 2017.
8. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions, 3rd ed. New York: Wiley. 2003.
9. Единое цифровое пространство лучевой диагностики. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/964/original/%D0%95%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%86%D0%B8%D1%84%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE_%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B9_%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%28%D0%B3_%D0%9C%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%29.pdf?1571848385. Ссылка активна на 15.01.2023 [Unified digital space of radiation diagnostics. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/964/original/%D0%95%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%86%D0%B8%D1%84%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE_%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B9_%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%28%D0%B3_%D0%9C%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%29.pdf?1571848385. Accessed: 15.01.2023 (in Russian)].
10. Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;80(1):45-9. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.01.002
11. Fielda JK, Vulkanb D, Daviesa MPA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomized trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;10:100179. DOI:10.1016/j.lanpe.2021.100184
12. Krilaviciute A, Brenner H. Low positive predictive value of computed tomography screening for lung cancer irrespective of commonly employed definitions of target population. *Int J Cancer*. 2021;149(1):58-65. DOI:10.1002/ijc.33522
13. Sun J, Chen X, Wang Y. Comparison of the diagnostic value of CEA combined with OPN or DKK1 in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2020;20(3):3046-52. DOI:10.3892/ol.2020.11846
14. Jett JR, Peek LJ, Fredericks L, et al. Audit of the autoantibody test, EarlyCDT®-Lung, in 1600 patients: An evaluation of its performance in routine clinical practice. *Lung Cancer*. 2014;83(1):51-5. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.10.008
15. Dama E, Melocchi V, Mazzarelli F, et al. Non-Coding RNAs as Prognostic Biomarkers: A miRNA Signature Specific for Aggressive Early-Stage Lung Adenocarcinomas. *Noncoding RNA*. 2020;6(4):1-13. DOI:10.3390/ncrna6040048
16. Molina R, Augé JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumour Biol*. 2009;30(3):121-9. DOI:10.1159/000224628
17. Molina R, Augé JM, Escudero JM, et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumour Biol*. 2008;29(6):371-80. DOI:10.1159/000181180
18. Gilchrist JM. Weighted 2 x 2 kappa coefficients: recommended indices of diagnostic accuracy for evidence-based practice. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1045-53. DOI:10.1016/j.jclinepi.2008.11.012

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Определение сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке с использованием радиофармпрепарата Сентискан, ^{99m}Tc

А.С. Шевчук^{✉1,2}, А.С. Крылов¹, Р.И. Князев^{1,3}, К.В. Афанасьева¹

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

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Обсуждение. Лимфаденэктомия у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов является необходимым этапом хирургического лечения, ее выполнение позволяет оценить наличие или отсутствие метастатического поражения удаленных лимфатических узлов, определить показания для послеоперационного лечения. Биопсия сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) с ультразвуковым представлением перспективной альтернативой стадивирующей лимфаденэктомии при сравнимых отдаленных онкологических результатах и значимом снижении частоты послеоперационных осложнений.

Цель. Представить возможность применения отечественного радиофармпрепарата (РФП) Сентискан, ^{99m}Tc (набор для приготовления РФП, меченного ^{99m}Tc) у больных онкогинекологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Представлена серия клинических случаев применения Сентискана при выполнении биопсии СЛУ у трех больных, страдающих раком тела матки и вульвы.

Результаты. Всем больным за 18–24 ч до операции в шейку матки (при раке эндометрия) и в вульву введено по 0,4 мл приготовленного раствора РФП Сентискан, ^{99m}Tc с общей активностью 150 МБк. Через 2 ч после инъекции препарата выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография брюшной полости и малого таза на аппарате Discovery 670 DR (GE) с последующей 3D-реконструкцией изображений для интраоперационной навигации. Интраоперационно для определения СЛУ использовался портативный γ -детектор RadPointer-Gamma (производитель ООО «МедикорФарма-Урал»). Всем больным произведены детекция и удаление СЛУ с последующей контрольной оценкой уровня γ -излучения, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием с использованием маркеров раСК, CK18.

Заключение. Представленные клинические наблюдения продемонстрировали высокую эффективность детекции СЛУ при раке эндометрия и раке вульвы с применением РФП Сентискан, ^{99m}Tc . Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными в аспекте снижения травматичности хирургических вмешательств при гинекологическом раке без ухудшения онкологических результатов и широкого применения данной технологии в клинической практике.

Ключевые слова: лимфаденэктомия, рак эндометрия, рак вульвы, сторожевые лимфатические узлы, радиофармпрепарат, Сентискан, ^{99m}Tc

Для цитирования: Шевчук А.С., Крылов А.С., Князев Р.И., Афанасьева К.В. Определение сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке с использованием радиофармпрепарата Сентискан, ^{99m}Tc . Современная Онкология. 2023;25(1):91–98. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202140

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шевчук Алексей Сергеевич** – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: oncogyn@live.ru; SPIN-код: 9125-1811; ORCID: 0000-0002-9259-4525

Крылов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, зав. лаб. радиоизотопной диагностики отд. радиоизотопной диагностики и терапии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: krilovas@rambler.ru; SPIN-код: 4254-3930; ORCID: 0000-0002-8476-7879

Князев Ростислав Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического отд-ния хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sluwba@mail.ru; SPIN-код: 2512-6000; ORCID: 0000-0002-6341-0897

Афанасьева Кристина Владимировна – канд. мед. наук, врач онкологического отд-ния хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: afanassievakr@bk.ru

✉ **Alexey S. Shevchuk** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: oncogyn@live.ru; SPIN code: 9125-1811; ORCID: 0000-0002-9259-4525

Alexander S. Krylov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: krilovas@rambler.ru; SPIN code: 4254-3930; ORCID: 0000-0002-8476-7879

Rostislav I. Knyazev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sluwba@mail.ru; SPIN code: 2512-6000; ORCID: 0000-0002-6341-0897

Kristina V. Afanasieva – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: afanassievakr@bk.ru

Determination of sentinel lymph nodes in gynecological cancer using the radiopharmaceutical Sentiscan. A case series

Alexey S. Shevchuk^{✉1,2}, Alexander S. Krylov¹, Rostislav I. Knyazev^{1,3}, Kristina V. Afanasieva¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. Lymphadenectomy in patients with malignant female genital neoplasms is a necessary step of surgical treatment, the implementation of which allows assessing the metastatic involvement of the removed lymph nodes and determining indications for postoperative treatment. Sentinel lymph node (SLN) biopsy with ultrastaging method appears to be a good alternative to standard regional lymph node removal with similar long-term oncologic outcomes and significantly lower rates of postoperative complications.

Aim. To present the possibility of using a domestic radiopharmaceutical labeled with technetium-99m (Sentiscan) in patients with gynecological cancer.

Materials and methods. A series of clinical cases of the use of Sentiscan during SLN biopsy in three patients suffering from cancer of the uterus and vulva is presented.

Results. 18–24 hours before the operation, 0.4 ml of the prepared solution of radiopharmaceutical ^{99m}Tc-Sentiscan with a total activity of 150 MBq was injected into the cervix of the uterus with tumors of the uterine body and into the vulva. After 2 hours, SPECT/CT was performed on the Discovery 670 DR (GE) of the abdomen and pelvis, followed by 3D reconstruction of images for better intraoperative navigation. Intraoperatively, a portable gamma detector Rad Pointer Gamma (Medikor Pharma Ural) was used to identify sentinel lymph nodes. Sentinel lymph nodes were removed in all patients, followed by a control assessment of the gamma radiation level, histological and immunohistochemical studies using panCK, CK18 markers.

Conclusion. Presented clinical cases demonstrated high efficacy of sentinel lymph node mapping using radiopharmaceutical Sentiscan. Further studies are necessary for wide implementation of this technology in clinical practice.

Keywords: lymphadenectomy, endometrial cancer, vulvar cancer, sentinel lymph nodes, radiopharmaceutical, Sentiscan

For citation: Shevchuk AS, Krylov AS, Knyazev RI, Afanasieva KV. Determination of sentinel lymph nodes in gynecological cancer using the radiopharmaceutical Sentiscan. A case series. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):91–98. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202140

Введение

В настоящее время у большинства больных гинекологическим раком расширенные лимфаденэктомии (тазовая, парааортальная) выполняются с диагностической целью, т.е. для оценки наличия или отсутствия метастатического поражения лимфатических узлов и последующей выработки тактики послеоперационного лечения. Во многих случаях лимфаденэктомии носят стадирующий характер и при отсутствии метастазов не влияют на онкологические результаты лечения. В то же время эти хирургические процедуры сопряжены с высоким риском развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, нередко препятствующих своевременному началу необходимого адъювантного лечения и существенно ухудшающих качество жизни больных. Методика определения сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) как альтернатива лимфаденэктомии внедрена в клиническую практику при раке молочной железы (РМЖ), тела и шейки матки, вульвы, а также при меланоме в странах Европы и Америки. Эффективность метода подтверждена рандомизированными исследованиями [1].

В настоящее время существует несколько способов детекции СЛУ: колориметрический метод с применением различных красителей, который на сегодняшний день имеет больше историческое значение, радионуклидный способ с использованием различных радиофармпрепаратов (РФП), флуоресцентный способ с использованием индоцианина зеленого (ICG), а также магнитный метод с использованием суперпарамагнитного оксида железа, который на данный момент находится на стадии изучения. В настоящее время актуальной задачей является разработка и внедрение в клиническую практику отечественных препаратов для детекции СЛУ. Российский РФП Сентискан, ^{99m}Tc (производитель ООО «МедикорФарма-Урал»), который является γ-оксидом алюминия, меченным технецием-99m [2], показал свою высокую эффективность при РМЖ [3]. Однако результаты применения при опухолях других локализаций, в том числе при онкогинекологических заболеваниях, в настоящее время ограничены. Данный препарат лицензирован для детекции СЛУ при РМЖ, раке гортани, гортаноглотки и слизистой оболочки полости рта, раке полового члена, мела-

номе, а также при раке тела матки, шейки матки и вульвы. В статье приведен клинический опыт применения препарата Сентискан, ^{99m}Tc на примере трех больных, страдающих злокачественными новообразованиями (ЗНО) женских половых органов.

Клинический случай №1

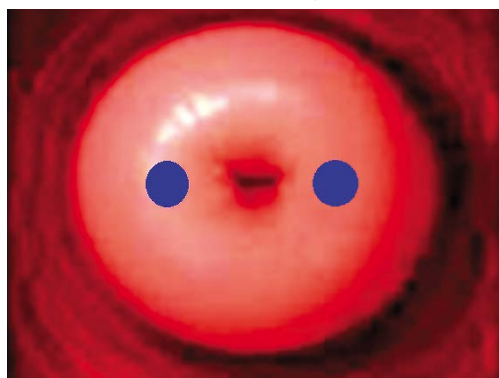
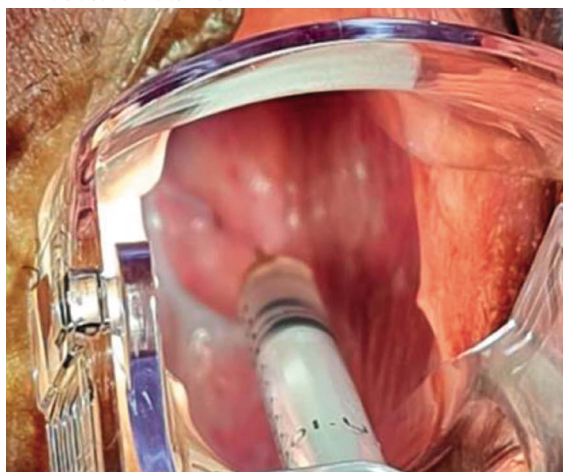
Пациентке Ч., 50 лет, по поводу межменструальных кровянистых выделений в гинекологическом стационаре по месту жительства выполнена цервикогистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание матки. По данным гистологического исследования в соскобе из полости матки выявлена умереннодифференцированная эндометриальная аденокарцинома. Пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где была комплексно обследована, включая магнитно-резонансную томографию малого таза с внутривенным контрастированием. В полости матки, в области дна, выявлена опухоль размерами 3×1,5×2 см, которая прорастает более 1/2 толщины миометрия, без признаков наличия регионарных и отдаленных метастазов. Больной рекомендовано хирургическое лечение в объеме лапароскопической экстирпации матки с придатками. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению больных раком тела матки данная пациентка относится к промежуточному риску лимфогенного метастазирования, показания к выполнению тазовой и парааортальной лимфаденэктомии в этой группе больных четко не определены. Тем не менее с целью оценки состояния регионарных лимфатических узлов (РЛУ) и более четкого определения тактики послеоперационного лечения больной было запланировано проведение биопсии СЛУ.

За 18 ч до выполнения оперативного вмешательства в условиях радиоизотопной лаборатории в строум шейке матки введено 0,4 мл приготовленного раствора РФП Сентискан, ^{99m}Tc с общей активностью 150 МБк. Инъекцию препарата осуществляли на глубину от 1 до 5 мм в объеме по 0,2 мл (75 МБк) на 3 и 9 часах условного циферблата (рис. 1, 2).

Через 2 ч после введения РФП выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) брюшной полости и таза на аппарате Discovery 670 DR (GE)

Рис. 1. Точки введения РФП в шейку матки [4].

Fig. 1. Sites of injection of radiopharmaceutical agent (RPA) into the cervix [4].

Рис. 2. Введение РФП Сентискан, ^{99m}Tc в шейку матки больной Ч. на 3 часах условного циферблата.Fig. 2. Injection of Sentican radiopharmaceutical agent, ^{99m}Tc , into the patient's cervix at 3 o'clock of the conditional dial.

с последующей 3D-реконструкцией изображений для интраоперационной навигации (рис. 3).

Операция проводилась на следующий день после введения РФП. Использован стандартный доступ с применением 4 троакаров. В правой и левой подвздошных областях мы установили по одному 11-миллиметровому порту для возможности использования датчика γ -детектора в контрпозиции по отношению к исследуемым лимфатическим узлам и исключения артефактов, связанных с фоновым излучением от места введения РФП в шейку матки. Для определения СЛУ мы использовали γ -детектор RadPointer-Gamma (производитель ООО «МедикорФарма-Урал»).

Интраоперационно первым определен уровень γ -излучения от места введения РФП – шейки матки (рис. 4).

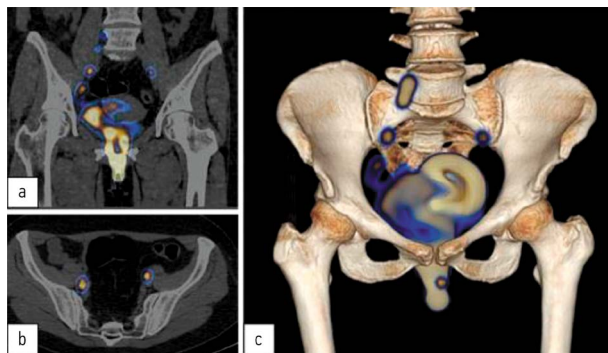
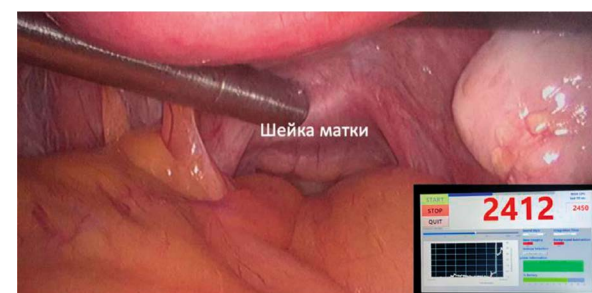
Далее в проекции левых подвздошных сосудов открыто забрюшинное пространство. На рис. 5 видно, что γ -датчик направлен в сторону подвздошных лимфатических узлов через противоположный порт, в цепочке obturatorных и наружных подвздошных лимфатических узлов определяется фоновое накопление РФП с частотой 28–45 имп/с, при этом обнаружен 1 СЛУ в obturatorной ямке, где частота достигает 422 имп/с. Аналогичные действия выполнены справа (рис. 6). СЛУ справа также был локализован по ходу obturatorного нерва и имел накопление с частотой до 367 имп/с.

После удаления СЛУ оценен уровень γ -излучения от удаленных лимфатических узлов. Видно накопление РФП с частотой 239 имп/с, которое можно соотнести с необходимыми 10% от первичного места введения (рис. 7).

Удаленные СЛУ отправлены в патологоанатомическую лабораторию для проведения планового гистологического исследования с применением методики ультрастадирования,

Рис. 3. ОФЭКТ/КТ брюшной полости и таза пациентки Ч. во фронтальной (а), аксиальной (б) проекциях и 3D-реконструкция (с). На снимке (а) видно место введения РФП, небольшое накопление в мочевом пузыре, а также накопление РФП лимфатическими узлами таза. Справа определяется цепочка лимфатических узлов с максимальным накоплением РФП первыми двумя лимфатическими узлами, при измерении SUV_{max} уровень накопления в них составил 308, в двух других уровень значительно ниже – SUV_{max} до 38, в лимфатических узлах слева визуализирован один СЛУ с уровнем SUV_{max} до 240. На аксиальном снимке (б) и 3D-реконструкции (с) хорошо видна локализация СЛУ.

Fig. 3. Single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) of the abdomen and pelvis of patient Ch. in the frontal (a), axial (b) planes, and 3D reconstruction (c). Image (a) shows the site of the RPA injection, a slight uptake in the bladder, and an uptake of RPA by the pelvic lymph nodes. On the right, the chain of lymph nodes with the maximum RPA uptake by the first two lymph nodes was determined; when measuring SUV_{max} , the uptake in them was 308; in the other two, the level was much lower, up to 38, in the lymph nodes on the left, one SLN with the level of SUV_{max} up to 240 is visualized. In the axial image (b) and 3D reconstruction (c), SLN is clearly visible.

Рис. 4. Определение уровня γ -излучения от места введения РФП (шейка матки). Fig. 4. Measurement of γ -radiation at the site of RPA injection (cervix).

нацеленной на поиск микрометастазов. Продолжительность этапа определения лимфатических узлов составила 15 мин, следующим этапом операции была экстирпация матки с придатками. Хирургическое вмешательство завершено без дренирования малого таза, в день операции пациентка активизирована и выписана на 3-и послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии. При плановом гистологическом заключении выявлено, что опухоль имеет строение умереннодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы, прорастающей в миометрий на глубину более 1/2 толщины (глубина инвазии 10 мм при толщине миометрия 15 мм), ангиолимфатическая и периневральная инвазия не выявлены, распространение опухоли на шейку матки не определяется. Дополнительно проведено ультрастадирование СЛУ посредством 13 серийных срезов каждого лимфатического узла и иммуногистохимического исследования с использованием маркеров рапСК, СК18. Микрометастазы и изолированные опухолевые клетки не выявлены. Онкологическим консилиумом рекомендовано динамическое наблюдение в онкодиспансере по месту жительства.

Клинический случай №2

Пациентка А., 61 год, обратилась к гинекологу по месту жительства с жалобами на кровянистые выделения из половых путей на фоне постменопаузы. По месту жительства выполнена цервикогистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание матки. По данным гистологического

Рис. 5. Поиск и детекция СЛУ в левой подвздошной области.
Fig. 5. Search and detection of sentinel lymph node (SLN) in the left iliac region.



Рис. 6. Поиск и детекция СЛУ в правой подвздошной области.
Fig. 6. Search and detection of SLN in the right iliac region.



Рис. 7. Контрольное измерение γ -активности от удаленного СЛУ.
Fig. 7. Control measurement of γ -activity from removed SLN.



исследования – низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома. Направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием матка не увеличена, в полости матки имеется экзофитная опухоль размерами 3,8×2,7×3,2 см, с участками нарушения зональной структуры миометрия более 1/2 его толщины, инвазия не доходит до серозной оболочки матки. Тазовые и парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Другой патологии при обследовании не выявлено. Учитывая стадию болезни и гистологическое строение опухоли, пациентка относится к высокому риску лимфогенного метастазирования. В со-

Рис. 8. ОФЭКТ/КТ брюшной полости и таза пациентки А. во фронтальной (а), аксиальной (b) проекциях и 3D-реконструкция (с).
Fig. 8. SPECT/CT of the abdomen and pelvis of patient A. in the frontal (a), axial (b) planes, and 3D reconstruction (c).

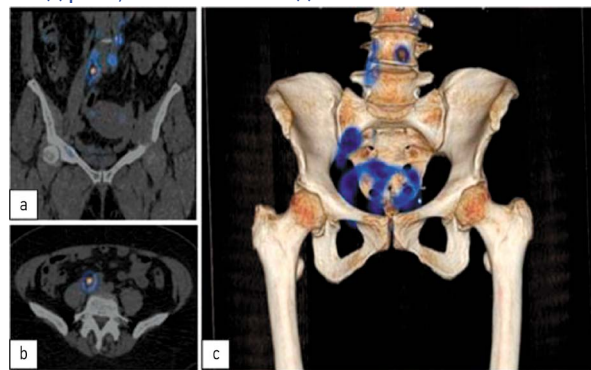
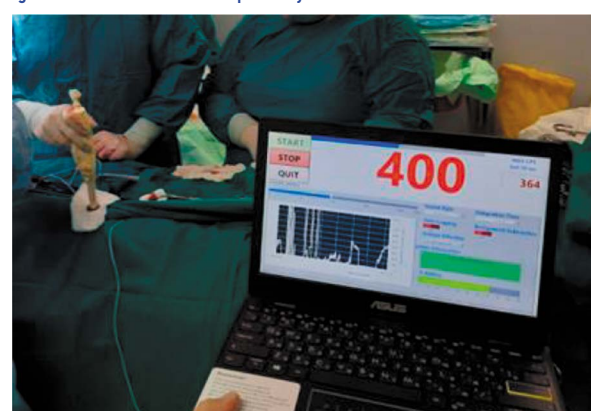


Рис. 9. Контрольное измерение γ -активности удаленного СЛУ.
Fig. 9. Control measurement of γ -activity from removed SLN.



ответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России больной показана экстирпация матки с придатками, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия. Следует отметить, что ранее больной выполнены 2 открытые операции по поводу неопухолевой патологии.

За 24 ч до операции РФП Сентискан, ^{99m}Tc введен в строму шейки матки по методике, представленной в клиническом случае №1. Через 2 ч после введения выполнено ОФЭКТ/КТ брюшной полости и таза (рис. 8).

Визуализировано накопление РФП лимфатическими узлами малого таза. Справа лимфатический узел с SUV_{max} до 256, слева визуализирован один СЛУ с уровнем SUV_{max} 134, также при ОФЭКТ/КТ визуализируется парааортальный лимфатический узел на уровне нижней брыжеечной артерии с SUV_{max} 190.

Операция проведена на следующий день после введения РФП. После выполнения лапаротомии, ревизии брюшной полости и малого таза начат поиск СЛУ с использованием γ -детектора RadPointer-Gamma. В месте введения РФП в шейку матки интенсивность импульсов достигала 2800 имп/с. Открыто забрюшинное пространство в проекции подвздошных сосудов. Отмечено фоновое накопление РФП лимфатическими узлами малого таза слева без какой-либо пиковой активности. В области бифуркации общей подвздошной артерии справа определен лимфатический узел с частотой 342 имп/с. Учитывая результаты ОФЭКТ/КТ и накопление в парааортальных лимфатических узлах, выполнена γ -детекция лимфатических узлов до уровня левой почечной вены. На уровне отхождения нижней брыжеечной артерии определена активность в парааортальном лимфатическом узле слева с частотой 234 имп/с. После удаления СЛУ проверена активность, которая в подвздошном лимфатическом узле достигала 400 имп/с (рис. 9).

После определения СЛУ, занявшего 15 мин, хирургическое вмешательство завершено в запланированном объеме. Пациентка выписана на 6-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии. При плановом гистологическом заключении морфологическая картина соответствует низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме, прорастающей в миометрий на глубину более 1/2 (глубина инвазии 12 мм при толщине миометрия 16 мм), ангиолимфатическая и периневральная инвазия не выявлены, распространение опухоли на шейку матки не определяется. При исследовании СЛУ из правой подвздошной области выявлен метастаз эндометриоидной аденокарциномы. Метастатического поражения других удаленных лимфатических узлов, в том числе парааортального СЛУ, не обнаружено. Пациентка обсуждена на консилиуме; учитывая данные гистологического исследования, рекомендовано проведение послеоперационной полихимиотерапии и внутриполостной лучевой терапии.

Клинический случай №3

Пациентке А. 54 лет, которую более года беспокоит зуд в области большой половой губы справа, гинекологом по месту жительства проводилась противовоспалительная и противовоздушная терапия. В связи с появлением образования на вульве произведена эксцизионная биопсия опухоли, при гистологическом исследовании обнаружен плоскоклеточный рак. Направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При пересмотре готовых гистологических препаратов – ороговевающий плоскоклеточный рак с глубиной инвазии 2 мм. При осмотре на кресле отмечается атрофия слизистой преддверия влагалища, а также больших и малых половых губ, в области левой малой половой губы послеоперационный рубец протяженностью до 3 см без признаков наличия опухолевой ткани. Учитывая уровень инвазии, размер и локализацию первичной опухоли на вульве, отсутствие данных о метастатическом поражении РЛУ и основываясь на клинических рекомендациях, больной показано выполнение вульвэктомии и двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии или биопсии СЛУ.

За 24 ч до операции подслизисто в 4 точки на 0, 3, 6 и 9 часах условного циферблата введено по 0,1 мл приготовленного раствора РФП Сентискан, ^{99m}Tc с общей активностью 150 МБк (рис. 10).

Через 2 ч после введения РФП выполнена ОФЭКТ/КТ таза (рис. 11).

В условиях операционной γ -детектором произведен поиск СЛУ в паховых областях с обеих сторон. В паховой области слева определена точка активности до 329 имп/с (рис. 12).

Выполнен разрез кожи 3 см параллельно левой паховой складке, пересечена поверхностная фасция Кампера. Путем послыжного разделения слоев клетчатки в проекции большой подкожной вены при помощи γ -детектора определен СЛУ. После удаления СЛУ проверена активность, которая достигала 576 имп/с (рис. 13). Произведена биопсия правых паховых СЛУ аналогичным образом с последующей вульвэктомией. Двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия не проводилась.

По результатам планового гистологического и иммуногистохимического заключения в пределах исследованного материала опухолевых клеток не обнаружено. Не выявлены также микрометастазы и изолированные опухолевые клетки. Пациентка выписана на 5-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии, обсуждена на консилиуме, рекомендовано динамическое наблюдение онколога по месту жительства.

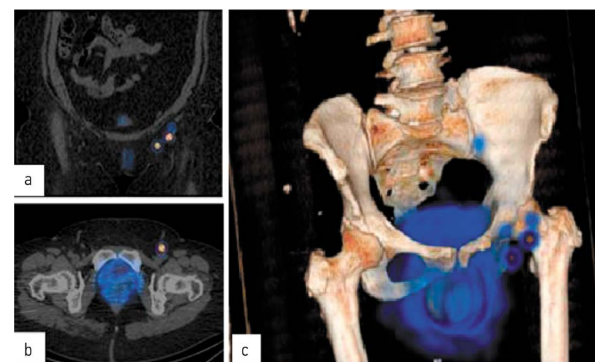
Обсуждение

На данный момент хирургический метод является одним из основных в лечении больных ЗНО женских половых органов. Операции носят не только лечебный характер, когда удаляется первичная опухоль с метастатически пораженными лимфатическими узлами, но и стадирующий характер,

Рис. 10. Введение РФП под слизистую оболочку вульвы.
Fig. 10. Injection of RPA under the vulvar mucosa.



Рис. 11. ОФЭКТ/КТ таза пациентки А. во фронтальной (а), аксиальной (b) проекциях и 3D-реконструкция (с).
Fig. 11. SPECT/CT of the pelvis of patient A. in the frontal (a), axial (b) planes, and 3D reconstruction (c).



направленный на определение распространенности опухолевого процесса, формирование показаний для адъювантной терапии. По этой причине лимфаденэктомия при ЗНО женских половых органов является необходимым компонентом хирургического лечения, оборотной стороной выполнения которой являются интра- и послеоперационные осложнения, такие как ранения магистральных кровеносных сосудов, мочеточников, нервных стволов и сплетений таза, послеоперационные кровотечения, лимфорея, лимфедема и лимфатические кисты, инфекционные осложнения. Так, по данным разных авторов, лимфатические кисты образуются в 1–87,2% случаев [5, 6]. Высокая частота развития послеоперационных осложнений и низкая частота метастатического поражения РЛУ при клинически ранних стадиях обуславливают продолжающиеся споры относительно необходимости выполнения стадии лимфаденэктомии [7]. Ответом на этот вопрос может стать биопсия СЛУ с последующим ультрастадированием.

По международным клиническим рекомендациям возможно определение СЛУ любым доступным в клинике методом. Наиболее эффективным считается детекция СЛУ радиоизотопным и флуоресцентным способами. По данным J. Now и соавт., для ICG частота детекции составила 87% (двустороннего – 65%), а для препаратов, меченных технецием-99m, – 88% (двустороннего – 71%) [8]. Для определения СЛУ РФП должен удовлетворять следующим требованиям:

Рис. 12. Применение γ -детектора с целью определения локализации СЛУ у больной раком вульвы.
Fig. 12. Use of a γ -detector to locate the SLN in a patient with vulvar cancer.

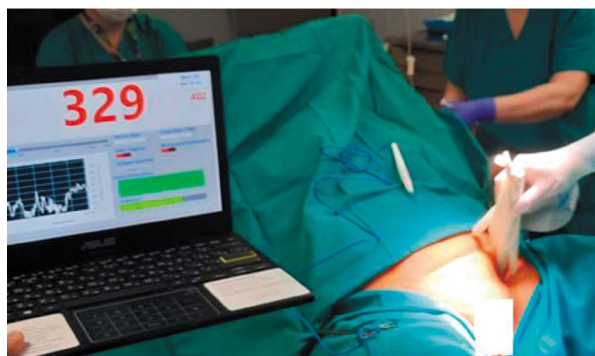
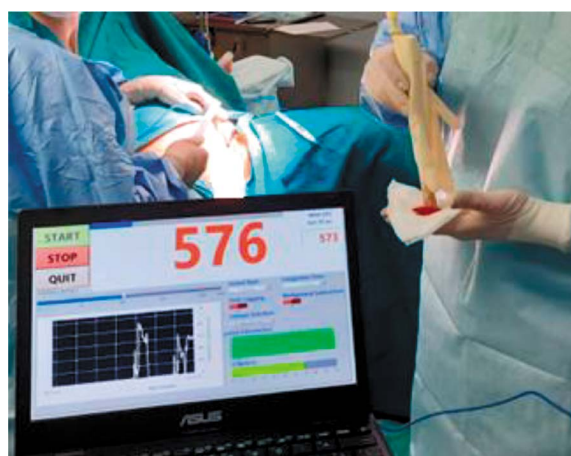


Рис. 13. Контрольное измерение γ -активности от удаленного СЛУ.
Fig. 13. Control measurement of γ -activity from removed SLN.



РФП должен быстро достигать СЛУ и достаточно длительно в нем задерживаться. Оптимальной считается возможность обнаружения РФП в СЛУ через 15–30 мин после введения РФП, а экспозиция в СЛУ должна быть в течение 4–24 ч. При применении РФП существует возможность обнаружения нескольких путей лимфатического оттока, в случаях выполнения отсроченной лимфосцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ – на следующий день после введения¹. Чувствительность и специфичность различных РФП примерно одинаковые. В США используют ^{99m}Tc -sulphur, в Европе – ^{99m}Tc -Nanocoll, в Канаде и Австралии – ^{99m}Tc -Antimony trisulphide. В нашей работе показана возможность применения отечественного препарата Сентискан, ^{99m}Tc у больных раком тела матки и вульвы.

В клинических рекомендациях Европейского общества онкогинекологов и Американского общества онкологов биопсия СЛУ рассматривается как предпочтительная опция по отношению к лимфаденэктомии при гинекологическом раке (тела и шейки матки, вульвы). Методика зарекомендовала себя в связи со схожими результатами диагностической и прогностической предсказательной ценности по отношению к рутинной лимфаденэктомии, с аналогичными данными по общей и безрецидивной выживаемости при более низких показателях осложнений. Исследование SENTI-ENDO, опубликованное в 2014 г., продемонстрировало, что при долгосрочном наблюдении за больными раком тела матки никаких различий в безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса СЛУ не наблюдалось. Данные результаты подтверждают влияние биопсии СЛУ на объем

хирургического лечения и показания для адъювантной терапии [9].

Для рака тела матки регионарными являются тазовые и парааортальные лимфатические узлы. Проспективные и ретроспективные исследования, сравнивающие исследование СЛУ с ультразвуковым и стадирующую лимфаденэктомию при раке тела матки с клинически I стадией заболевания, показали приемлемые результаты биопсии СЛУ при выявлении метастатически пораженных лимфатических узлов, с низким уровнем ложноотрицательных результатов (от 0 до 3,8%). Определение СЛУ должно стать методом выбора за счет его преимущества перед рутинной лимфаденэктомией, при которой, по некоторым данным, может быть пропущено до 5% пораженных лимфатических узлов в связи с их расположением вне стандартных границ лимфаденэктомии. Недавние исследования показали эффективность данной методики при опухолях тела матки высокого риска лимфогенного метастазирования (серозный рак, светлоклеточный рак, карциносаркома) [10].

Для ЗНО вульвы регионарными являются пахово-бедренные лимфатические узлы, метастатическое поражение которых – основной фактор неблагоприятного прогноза. В этой связи необходимо исследование РЛУ, которое может быть выполнено путем пахово-бедренной лимфаденэктомии. Низкая частота, по данным разных авторов, – от 1 до 3%, метастатического поражения РЛУ при IA обуславливает возможность отказа от хирургического стадирования [11]. При IB–II стадиях частота поражения РЛУ составляет около 8%, и выполнение односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии при латеральной локализации опухоли и двусторонней при центральной локализации является обязательным. Однако частота послеоперационных осложнений достигает 70% при выполнении расширенной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией [12–14]. Результаты исследования GROINS-V легли в основу рутинного определения СЛУ у больных ранним раком вульвы [15–17]. Биопсия СЛУ, так же как и при других локализациях, может быть выполнена с использованием РФП, метиленового синего красителя, ICG [18–22].

С. Meads и соавт. опубликовали результаты метаанализа, продемонстрировавшего высокую чувствительность обнаружения СЛУ при использовании РФП, которая составила 94% [23]. По данным А. Covens и соавт., частота ложноотрицательных результатов при биопсии СЛУ составила от 4,4 до 8,8%, рецидивы в паховых областях развились у 2,8% больных после проведенной биопсии СЛУ и у 2,6% после выполненной пахово-бедренной лимфаденэктомии [24].

В серии представленных нами клинических наблюдений детекцию СЛУ с использованием отечественного РФП Сентискан, ^{99m}Tc удалось успешно провести у всех трех больных, из них у одной пациентки при раке эндометрия с высоким риском лимфогенного метастазирования выявлен метастаз в СЛУ, что повлияло на выбор адъювантной терапии. Технология определения СЛУ, предлагаемая российскими разработчиками, обеспечивает возможность эффективной детекции СЛУ при различных видах оперативных вмешательств (видеоэндоскопические, лапаротомные, операции на мягких тканях). Применение данной методики при раке эндометрия, шейки матки и вульвы требует проведения дальнейших исследований для широкого внедрения в клиническую практику.

Закключение

Биопсия СЛУ – малоинвазивный хирургический метод, направленный на удаление лимфоузлов первого эшелона лимфатического оттока с последующим гистологическим исследованием. Результаты проведенных работ продемонст-

¹Очиров М.О., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., и др. Патент №2705433 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/03, А61К 51/00, А61Р 43/00. Способ визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при раке эндометрия: №018127806; заявл. 27.07.2018; опубл. 07.11.2019; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

рировали безопасность применения этой методики при злокачественных опухолях различных локализаций. Отказ от стандартной лимфаденэктомии в пользу определения СЛУ снижает частоту послеоперационных осложнений и положительно влияет на качество жизни больных. В этой работе на примере больных раком тела матки, которым выполнена лапароскопическая и лапаротомная операция, и раком вульвы показан положительный опыт использования отечественного РФП, меченного технецием-99m (Сентискан, ^{99m}Tc), который с высокой точностью позволил определить СЛУ. Широкое внедрение биопсии СЛУ, в том числе с применением Сентискана, ^{99m}Tc , может в будущем послужить основой отказа от выполнения стадирующих лимфаденэктомий.

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

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

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

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

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

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

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

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. Очиров М.О., Кишкина А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018;14(4):65-71 [Ochirov MO, Kishkina Alu, Kolomiets LA, Chernov VI. Biopsiia storozhevykh limfaticheskikh uzlov pri khirurgicheskom lechenii raka endometrii: istoriia i sovremennost'. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2018;14(4):65-71 (in Russian)].
2. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., и др. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;2:45-7 [Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, et al. Opyt razrabotki innovatsionnykh radiofarmpreparatov v Tomskom NII onkologii. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2015;2:45-7 (in Russian)].
3. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., и др. Использование ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ. *Вопросы онкологии*. 2015;4:624-8 [Krzhivitskii PI, Kanaev SV, Novikov SN, et al. Ispol'zovanie OFEKT-KT dlia vizualizatsii signal'nykh limfaticheskikh uzlov u bol'nykh RMZh. *Voprosy onkologii*. 2015;4:624-8 (in Russian)].
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2023 – December 22, 2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>. Accessed: 15.02.2023.
5. Князев Р.И., Жордания К.И., Шевчук А.С. Хирургические факторы риска развития лимфатических кист после тазовой лимфаденэктомии у больных раком тела матки. *Онкогинекология*. 2021;1:57-64 [Kniazev RI, Zhordania KI, Shevchuk AS. Khirurgicheskie faktory riska razvitiia limfaticheskikh kist posle tazovoi limfadenektomii u bol'nykh rakom tela matki. *Onkoginekologiya*. 2021;1:57-64 (in Russian)].

6. Скрепцова Н.С., Новикова Е.Г., Степанов С.О. Тактика ведения пациентов после тазовой лимфаденэктомии с использованием ультразвукового метода. *Вопросы онкологии*. 2011;57(3):327-36 [Skreptsova NS, Novikova EG, Stepanov SO. Taktika vedeniia patsientov posle tazovoi limfadenektomii s ispol'zovaniem ul'trazvukovogo metoda. *Voprosy onkologii*. 2011;57(3):327-36 (in Russian)].
7. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Хирургическое лечение рака тела матки. *Злокачественные опухоли*. 2014;3(10):72-80 [Nechushkina VM, Morkhov Klu, Kuznetsov VV. Khirurgicheskoe lechenie raka tela matki. *Zlokachestvennye opukholi*. 2014;3(10):72-80 (in Russian)].
8. How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol*. 2018;70(2):194-214. DOI:10.23736/S0026-4784.17.04179-X
9. Darai E, Dubernard G, Bats AS, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):54-9. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.09.011
10. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):196-202. DOI:10.1245/s10434-015-4612-2
11. Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):719-33. DOI:10.1097/01.AOG.0000202404.55215.72
12. Cham S, Chen L, Burke WM, et al. Utilization and Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):754-60. DOI:10.1097/AOG.0000000000001648
13. Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8722. DOI:10.1097/MD.00000000000008722
14. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884-9. DOI:10.1200/JCO.2007.14.0566
15. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):155-9. DOI:10.1016/j.ygyno.2012.11.034
16. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, et al. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;138(2):472-7. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.05.017
17. Oonk MH, Hollema H, van der Zee AG. Sentinel node biopsy in vulvar cancer: Implications for staging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(6):812-21. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2015.03.007
18. Ганцев Ш.Х., Липатов О.Н., Меньшиков К.В. Детекция сторожевого лимфатического узла при раке вульвы, современные технологии. *Креативная хирургия и онкология*. 2018;8(4):292-7 [Gancev ShH, Lipatov ON, Men'shikov KV. Detekciya storozhevogo limfaticeskogo uzla pri rake vulvy, sovremennye tekhnologii. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya*. 2018;8(4):292-7 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2018-8-4-292-297
19. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3786-91. DOI:10.1200/JCO.2011.41.2528
20. Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Using Combined Radioactive and Fluorescence Guidance. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):1086-93. DOI:10.1097/IGC.0000000000000419
21. Zigras T, Kupets R, Barbera L, et al. Uptake of sentinel lymph node procedures in women with vulvar cancer over time in a population based study. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):574-9. DOI:10.1016/j.ygyno.2019.03.010
22. Brincat MR, Muscat Baron Y. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Vulvar Carcinoma: An Evidence-Based Insight. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(8):1769-73. DOI:10.1097/IGC.0000000000001075
23. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(12):2837-46. DOI:10.1038/bjc.2014.205
24. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):351-61. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.02.014



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Характеристика рецепторного фенотипа опухоль-ассоциированных иммунных клеток эпителиально-мезенхимального микроокружения рака яичников

В.Н. Журман✉

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

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

Аннотация

Среди всех гистологических типов на долю серозных карцином приходится до 85%. В силу выраженной гетерогенности (на молекулярном и генетическом уровнях) и химиорезистентности возникают трудности в поиске активных мишеней для элиминации опухоли.

Цель. Установить связь между популяционным составом опухоль-ассоциированных иммунных клеток микроокружения и стадией серозного рака яичников (СРЯ).

Материалы и методы. Проведен анализ патологоанатомического материала у 74 пациенток с СРЯ. Для определения антигенов в образцах использовали моноклональные антитела: CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 и CD16.

Результаты. Полученные результаты иммуногистохимического исследования показали, что в составе иммунных клеток микроокружения наибольшее количество клеток на всех стадиях (I–IV) онкологического процесса представлено макрофагами (CD11b+, CD14+), на втором месте по количеству клеток – лимфоциты CD3+, затем – CD8+ и CD4+ и самое малое количество – клетки CD16+.

Заключение. В результате проведения иммуногистохимического исследования обнаружена разнонаправленная тенденция между популяционным составом опухоль-ассоциированных иммунных клеток микроокружения и стадией СРЯ. С увеличением стадии заболевания количество макрофагов (CD11b+, CD14+) и лимфоцитов (CD3+, CD16+) уменьшалось независимо от степени дифференцировки опухоли. С увеличением стадии опухоли уменьшалось количество популяций CD4+ и CD8+, но в данном случае немаловажную роль играла степень дифференцировки, т.е. чем выше стадия опухоли и ниже степень дифференцировки, тем меньше клеток обнаружено.

Ключевые слова: рак яичников, серозный рак яичников low-grade, серозный рак яичников high-grade, моноклональные антитела CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 и CD16

Для цитирования: Журман В.Н. Характеристика рецепторного фенотипа опухоль-ассоциированных иммунных клеток эпителиально-мезенхимального микроокружения рака яичников. Современная Онкология. 2023;25(1):99–103. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202076

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Characteristics of the receptor phenotype of tumor-associated immune cells of the epithelial-mesenchymal microenvironment of ovarian cancer

Varvara N. Zhurman✉

Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract

Among all histological types, serous carcinomas account for up to 85%. Due to pronounced heterogeneity (at the molecular and genetic level) and chemoresistance, difficulties arise in finding active targets for tumor elimination.

Aim. To establish a link between the population composition of tumor-associated immune cells of the microenvironment and the stage of serous ovarian cancer.

Materials and methods. The analysis of the pathologic and anatomical material in 74 patients with serous ovarian cancer was carried out. Monoclonal antibodies were used to determine antigens in the samples: CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 and CD16.

Results. The obtained results of the immunohistochemical study showed that in the composition of the immune cells of the microenvironment, the largest number of cells, at all stages (I–IV) of the oncological process, are represented by macrophages (CD11b+, CD14+), CD3+ lymphocytes are in second place in terms of the number of cells, followed by CD8+ and CD4+ and the smallest number of CD16+ cells.

Conclusion. As a result of the immunohistochemical study, a multidirectional trend was found between the population composition of tumor-associated immune cells of the microenvironment and the stage of serous ovarian cancer. With an increase in the stage of the disease, the number of macrophages (CD11b+, CD14+) and lymphocytes (CD3+, CD16+) decreased regardless of the degree of differentiation of the tumor. With an increase in the tumor stage, the number of CD4+ and CD8+ populations decreased, but in this case, the degree of differentiation played a significant role, i.e. the higher the tumor stage and the lower the degree of differentiation, the fewer cells were detected.

Keywords: ovarian cancer, serous ovarian cancer low-grade, serous ovarian cancer high-grade, monoclonal antibodies CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 and CD16

For citation: Zhurman VN. Characteristics of the receptor phenotype of tumor-associated immune cells of the epithelial-mesenchymal microenvironment of ovarian cancer. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):99–103. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202076

Информация об авторе / Information about the author

✉ Журман Варвара Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ ПКОД, науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: varvara2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6927-3336

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

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает 4-е место среди причин женской смертности от злокачественных новообразований и 1-е место среди смертности от гинекологических опухолей [1]. Среди всех гистологических типов на долю серозных карцином приходится до 85% [2–4]. В силу выраженной гетерогенности (на молекулярном и генетическом уровнях) и химиорезистентности возникают трудности в поиске активных мишеней для элиминации опухоли.

Под влиянием опухоли значительному «редактированию» подвергается иммунный профиль в микроокружении опухоли (МО). Образуется иммуносупрессивная сеть, подавляющая активность основного эффектора клеточного иммунитета Т-лимфоцитов. Т-клетки в МО находятся в состоянии анергии, характеризующимся повышенной экспрессией рецепторов, ингибирующих активность опухолевых клеток, снижением секреции цитокинов и цитолитической активности, что затрудняет удаление опухолевых клеток [5]. Распространенным типом Т-лимфоцитов в МО являются цитотоксические Т-клетки памяти CD8+, которые способны ликвидировать опухолевые клетки, стимулируя иммунный ответ. Т-клетки CD8+ в МО поддерживаются Т-хелперами 1 CD4+, которые выделяют интерферон γ и интерлейкин (ИЛ)-2 [6]. Другая популяция клеток CD4+, Т-хелперы 2, поддерживают ответ В-клеток за счет продукции ИЛ-4, 5 и 13 [7].

Макрофаги, накапливающиеся в МО, связаны с ростом, ангиогенезом и метастазированием при различных видах рака через поляризацию TRM (Resident Memory T cells – тканево-резидентные Т-клетки памяти), M1- на альтернативный M2-фенотип. Макрофаги с фенотипом M1 продуцируют значительное количество провоспалительных цитокинов, в то время как фенотипы M2 продуцируют несколько факторов роста, участвующих в ремоделировании тканей. Увеличение числа M2-клеток в МО коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Опухоль-ассоциированные макрофаги (ОМф) секретируют ингибиторные цитокины ИЛ-10 и трансформирующие факторы роста (ТФР- β), подавляя дифференцировку лимфоцитов в МО и способствуя переходу Т-клеток в регуляторные Treg-клетки [8, 9]. Клетки опухоли, продуцирующие VEGF, CCL2, M-CSF и ангиопэтин-2, способствуют переходу моноцитов из кровотока в МО, где они дифференцируются в ОМф [9]. Сверхэкспрессия CCL2 клетками фиброкарциномы приводит к рекрутированию ОМф и способствует канцерогенезу. ОМф в МО пациентов с РЯ характеризуются повышенной экспрессией маркеров CD68 и CD163, которые принимают участие в ремоделировании опухолевого внеклеточного матрикса и поддерживают сосудистую проходимость, способствуя течению опухолевого процесса и инвазии опухоли. Наличие опухоли с высокой инфильтрацией ОМф коррелирует с неблагоприятным прогнозом и неэффективностью терапии. Истощение ОМф в опухолях можно считать перспективным методом иммунотерапии. В настоящее время обсуждаются факторы, ответственные за хоминг макрофагов в опухолях, механизмы преобразования ОМф M1 в M2, способы воздействия на функции M2 ОМф. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются важным компонентом МО благодаря своей способности подавлять функции некоторых иммунных эффекторных клеток и оказывать потенцирующее действие на активность регуляторных иммунных клеток. МСК выполняют решающую роль в прогрессировании заболевания, обеспечивают основу для хоминга опухолевых клеток в форме опухолевой стромы и секретируют факторы, благоприятно влияющие на рост опухоли. МСК, входящие в состав МО, способны дифференцироваться в макрофаги 2-го типа (M2) и в миелоид-зависимые супрессорные клетки (MDSC – myeloid-derived suppressor cells) под влиянием цитокинов и хемокинов [10, 11]. Рекрутирование МСК опухолью и их перепрограммирование приводят к патологическим изменениям фенотипа и функций МСК. Потенцируя опухолевый процесс и взаимодействуя с разными

типами клеток, входящих в состав МО, МСК обеспечивают поддержку роста опухоли путем выделения множества факторов, способствующих прогрессии опухоли.

В процессе созревания миеломоноциты, превращаясь в моноциты/макрофаги и гранулоциты, приобретают различные кластеры дифференцировки (CD). Наиболее значимыми с точки зрения дальнейшего изучения являются CD11b и CD14, на данный момент их роль в МО эпителиального РЯ (ЭРЯ) мало изучена.

CD11b – трансмембранный гликопротеин 1-го типа, являющийся рецептором для C3bi-компонента комплемента. Для экспрессии рецептора CD11b на поверхности клетки необходимо наличие антигена CD18. Вместе эти две субъединицы образуют интегрин CD11b/CD18, один из четырех гетеродимеров интегрина, образованных путем соединения β -цепи CD18 с четырьмя характерными α -цепями CD11. Интегрин CD11b/CD18 экспрессируется на поверхности NK-клеток, нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. CD14 – это одноцепочечный мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, экспрессированный на поверхности клеток миелоидного ряда, связанный с фосфоинозитолом и являющийся рецептором для липополисахарида. CD14 является маркером, ассоциированным с клеточными элементами моноцитарной линии на поздних этапах дифференцировки (промоноциты, моноциты, гистиоциты/макрофаги).

Естественные киллеры (NK) и естественные киллеры Т (NKT) экспрессируют ингибирующие, адгезивные, активирующие и цитокиновые рецепторы для идентификации клеточных мишеней и сохранения здоровых клеток. Сигналы, поступающие от данных рецепторов при контакте с клетками МО, запускают активацию NK. Другие исследования показали, что NK- и NKT-клетки обнаруживают патологические внутренние изменения в МО и активируют механизмы противоопухолевого иммунитета в МО [12, 13]. NK-клетки МО изменяют свой фенотип, снижая экспрессию рецепторов, запускающих противоопухолевую защиту. При изменении фенотипа NK-клетки, находящиеся в МО, утрачивают способность активировать дегрануляцию и продукцию интерферона γ . Опухолевые клетки экспрессируют лиганды для активирующих и ингибирующих рецепторов NK-клеток [13]. МО локально повреждает NK-клетки, «порабощая» их и тем самым способствуя прогрессированию опухоли.

Опухолевые клетки экспрессируют молекулы и высвобождают медиаторы, которые позволяют им уклоняться от иммунного надзора NK-клеток. На опухолевых клетках присутствуют высокие уровни неклассических молекул MHC I класса, HLA-E и HLA-G, которые являются ингибирующими лигандами для CD94/NKG2A и ILT2. Опухолевые клетки негативно регулируют функцию NK-клеток за счет высвобождения иммуносупрессивных факторов ИЛ-10 или ТФР- β [14].

Материалы и методы

Исследование выполнено в ФГБОУ ВО ТГМУ на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории. Материал взят в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период с 2016 по 2021 г. Проведен анализ патологоанатомического материала 74 пациенток с серозным РЯ (СРЯ). Для определения антигенов в образцах использовали моноклональные антитела: CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 и CD16. Средний возраст составлял 57 ± 11 лет. В сравнительную группу вошли 70 пациенток с доброкачественными опухолями яичников. Их средний возраст – 54 ± 13 лет. Для проведения исследования использовался иммуногистохимический (ИГХ) метод и морфометрический анализ. Полученные значения подвергнуты математической и статистической обработке в программе Microsoft Excel 2016 и Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Изучение препаратов проводили под микроскопом «Olympus CX41», оснащенным цифровой камерой UTV0.35XC-2 (Olympus, Япония).

Рис. 1. Распределение пациентов с СРЯ по стадиям опухолевого процесса (а), степеням дифференцировки опухолевых клеток (b).
Fig. 1. Distribution of patients with serous ovarian cancer (SOC): a – by tumor stage; b – differentiation degree of tumor cells.

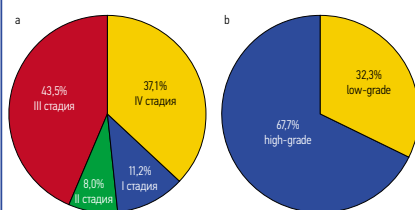


Рис. 5. Экспрессия антигенов CD16+ клеточной поверхности Т-лимфоцитов в ткани доброкачественной опухоли яичников, ×200.
Fig. 5. Expression of CD16+ cell surface T-lymphocyte antigens in benign ovarian tumor tissue, ×200.

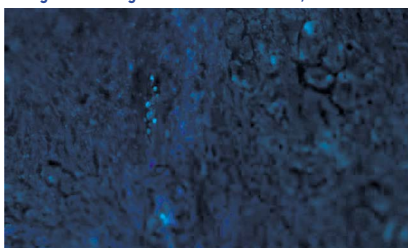


Рис. 9. Экспрессия антигенов CD14+ клеточной поверхности макрофагов в микроокружении ЭРЯ, ×200.
Fig. 9. Expression of CD14+ cell surface macrophage antigens in the epithelial OC microenvironment, ×200.

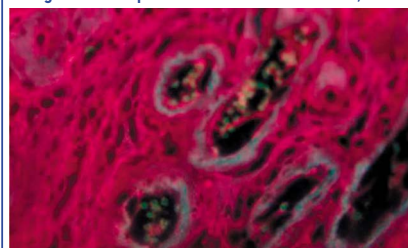


Рис. 2. Экспрессия CD3-антигенов клеточной поверхности Т-лимфоцитов в микроокружении СРЯ, ×200.
Fig. 2. Expression of CD3 cell surface T-lymphocyte antigens in the SOC microenvironment, ×200.

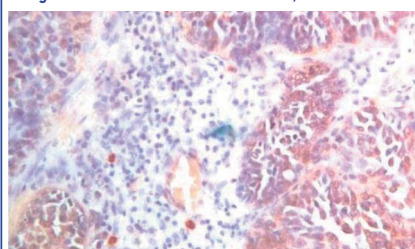


Рис. 6. Экспрессия антигенов CD4+ клеточной поверхности Т-лимфоцитов в ткани доброкачественной опухоли яичников, ×200.
Fig. 6. Expression of CD4+ cell surface T-lymphocyte antigens in benign ovarian tumor tissue, ×200.

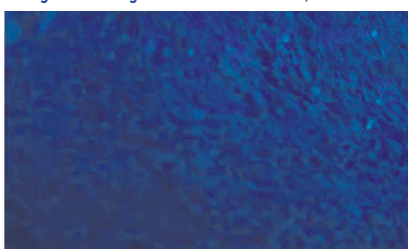


Рис. 10. Экспрессия антигенов CD14+ клеточной поверхности макрофагов в ткани доброкачественной опухоли яичников, ×200.
Fig. 10. Expression of CD14+ cell surface macrophage antigens in benign ovarian tumor tissue, ×200.

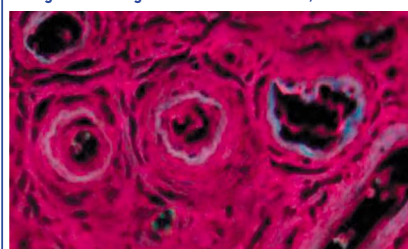


Рис. 3. Экспрессия CD3-антигенов клеточной поверхности Т-лимфоцитов в ткани доброкачественной опухоли яичников, ×200.
Fig. 3. Expression of CD3 cell surface T-lymphocyte antigens in benign ovarian tumor tissue, ×200.

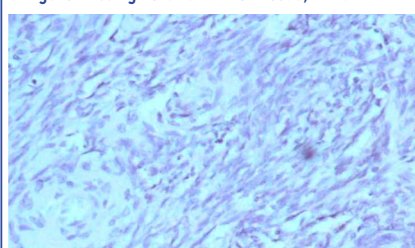


Рис. 7. Экспрессия антигенов CD8+ клеточной поверхности Т-лимфоцитов в микроокружении ЭРЯ, ×200.
Fig. 7. Expression of CD8+ cell surface T-lymphocyte antigens in the SOC microenvironment, ×200.

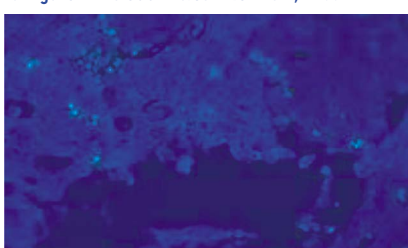


Рис. 11. Экспрессия антигенов CD11b+ клеточной поверхности макрофагов в микроокружении ЭРЯ, ×200.
Fig. 11. Expression of CD11b+ cell surface macrophage antigens in the EOC microenvironment, ×200.

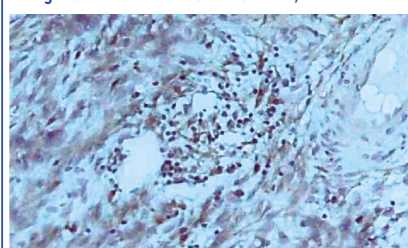


Рис. 4. Экспрессия антигенов CD16+ клеточной поверхности Т-лимфоцитов в микроокружении СРЯ, ×200.
Fig. 4. Expression of CD16+ cell surface T-lymphocyte antigens in the SOC microenvironment, ×200.

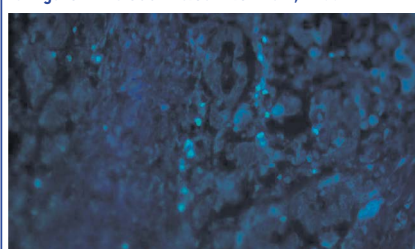


Рис. 8. Экспрессия антигенов CD8+ клеточной поверхности Т-лимфоцитов в доброкачественной ткани яичников, ×200.
Fig. 8. Expression of CD8+ cell surface T-lymphocyte antigens in benign ovarian tissue, ×200.

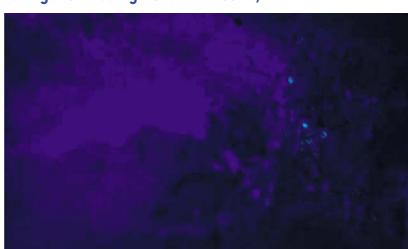
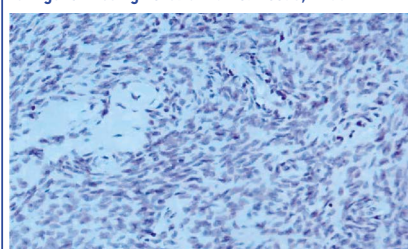


Рис. 12. Экспрессия антигенов CD11b+ клеточной поверхности макрофагов в ткани доброкачественной опухоли яичников, ×200.
Fig. 12. Expression of CD11b+ cell surface macrophage antigens in benign ovarian tumor tissue, ×200.



Морфометрическую обработку полученных изображений осуществляли с помощью программы NIS-Elements BR (Nikon, Япония), для чего с одного препарата была произведена выборка из 10 фотографий при 10-кратном увеличении объектива, сделанных с разных полей зрения. Производился расчет позитивной реакции площади бинара во всех полях зрения препарата и высчитывалось среднее значение позитивного окрашивания.

Результаты

Распределение пациентов соответственно стадии опухолевого процесса, верифицированной лабораторно-

инструментальным методом: с I – 11,2%, II – 8,0%, III – 43,5% и IV – 37,1% – стадиями заболевания, приведено на рис. 1, а. Также пациенты были разделены по степеням дифференцировки опухолевого процесса: low-grade серозный рак составил 32,3%, high-grade серозный рак составил 67,7% (рис. 1, b). Средний возраст пациенток – 57±12 лет.

Иммунные клетки присутствуют в образцах нормальной ткани яичников, но на более низком уровне. При сравнении экспрессии маркеров (CD3, CD16) при доброкачественной опухоли (группа контроля) и при каждой стадии СРЯ достоверность различий по критерию Манна–Уитни значима при $p \leq 0,01$ (рис. 2 и 3).

Таблица 1. Значения медианы, верхнего и нижнего квартилей экспрессии рецепторов клеток CD3+ у пациентов с СРЯ на различных клинических стадиях заболевания
Table 1. The median, upper, and lower quartiles of CD3+ cell receptor expression in SOC patients at various clinical stages of the disease

Стадия	CD3
I	965,0 (942,5; 981,0)
II	742,0 (735,0; 754,0)
III	350,0 (528,0; 566,0)
IV	356,0 (335,0; 373,0)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 5 и 6: различия между результатами групп статистически значимы при $p \leq 0,01$.

Таблица 2. Значения медианы, верхнего и нижнего квартилей экспрессии рецептора клеток CD16+ у больных СРЯ на различных клинических стадиях заболевания
Table 2. The median, upper, and lower quartiles of CD16+ cell receptor expression in SOC patients at various clinical stages of the disease

Стадия	CD16
I	84,0 (79,5; 96,5)
II	59,0 (59,0; 61,0)
III	47,0 (43,5; 50,5)
IV	34,0 (26,0; 37,5)

Исследуя лимфоциты CD3+, определили, что на I стадии опухолевого процесса количество клеток было максимальным – 965,0 (942,5; 981,0); табл. 1.

При СРЯ II–III стадии выявляли тенденцию к уменьшению экспрессии CD3+ в МО (табл. 1). При IV стадии выявлено наименьшее количество клеток CD3+ – 356,0 (335,0; 373,0), что подтверждает тенденцию к уменьшению их количества в зависимости от прогрессирования опухолевого процесса. Вероятно, такое уменьшение клеток CD3+ связано с воздействием опухолевых клеток, которые влияют на изменение фенотипа Т-лимфоцитов посредством их истощения и подавления функциональной активности. Лимфоциты CD16+ в случае с CD3+ показали тенденцию к уменьшению в МО в зависимости от распространенности опухолевого процесса (рис. 4 и 5).

Количество клеток CD16+ в сравнении с другими популяциями лимфоцитов было самое минимальное на всех стадиях опухолевого процесса (табл. 2).

При анализе количества CD4+, CD8+ и стадии опухоли выявили, что статистически значимых различий между результатами групп нет. При анализе количества CD3+, CD16+ и степени дифференцировки опухоли выявили, что статистически значимых различий между результатами групп нет. При сравнении экспрессии маркеров CD4+, CD8+ на разной гистопатологической степени злокачественности достоверность различий по Н-критерию Краскела–Уоллиса значима при $p \leq 0,01$ (табл. 3).

Иммунные клетки присутствуют в образцах нормальной ткани яичников, но на более низком уровне (рис. 6–8).

Также анализ полученных данных позволил установить, что гиперэкспрессия CD4+ и CD8+ встречается у пациентов с СРЯ low-grade чаще, чем при СРЯ high-grade (табл. 4).

Прослеживается тенденция уменьшения количества данных иммунных клеток с распространенностью процесса, и это подтверждается научными исследованиями последних лет. Многие статьи подтверждают, что эффекторные Т-лимфоциты утрачивают способность распознавать опухолевые клетки из-за слабой экспрессии, презентации или мутации опухолевых антигенов. В частности, опухолевые клетки утрачивают экспрессию одного или нескольких типов молекул МНС I класса, необходимых для распознавания опухолевых антигенов CD8+ Т-лимфоцитами. Опухолевые клетки не экспрессируют молекулы CD80+ и CD86+, распознавае-

Таблица 3. Значения медианы, верхнего и нижнего квартилей экспрессии рецепторов клеток CD3+ и CD16+ у больных РЯ на разной гистопатологической степени злокачественности
Table 3. The median, upper, and lower quartiles of CD3+ and CD16+ cell receptor expression in OC patients at various histopathological degrees of malignancy

Дифференцировка	CD3	CD16
Low-grade	535,5 (432,5; 569,25)	51,5 (41,7; 54,5)
High-grade	532,0 (370,5; 571,5)	41,0 (34,2; 44,7)

Таблица 4. Значения медианы, верхнего и нижнего квартилей экспрессии рецепторов клеток CD4+ и CD8+ у пациентов с СРЯ low-grade и high-grade
Table 4. The median, upper, and lower quartiles of CD4+ and CD8+ cell receptor expression in patients with low-grade and high-grade SOC

Дифференцировка	CD4	CD8
Low-grade	443,5 (426,5; 455,7)	440,5 (422,0; 453,0)
High-grade	109,0 (91,2; 117,7)	104,0 (84,5; 112,7)

Таблица 5. Значения медианы, верхнего и нижнего квартилей экспрессии рецепторов клеток CD11b+ и CD14+ у пациентов с СРЯ на различных клинических стадиях заболевания
Table 5. The median, upper, and lower quartiles of CD11b+ and CD14+ cell receptor expression in SOC patients at various clinical stages of the disease

Стадия	CD11b	CD14
I	1115,0 (971,5; 1152,5)	569,0 (557,0; 575,5)
II	772,0 (769,0; 821,0)	478,0 (475,0; 482,0)
III	450,0 (359,0; 505,0)	349,0 (322,5; 365,5)
IV	245,0 (188,5; 279,0)	254,0 (237,5; 270,5)

мые ко-рецептором CD28+ на поверхности Т-лимфоцитов CD8+. Без сигнала, поступающего с ко-рецептора, во время презентации опухолевого антигена CD8+ Т-лимфоцитам происходит не активация, а полная утрата ими способности как воспринимать, так и реагировать на любые сигналы извне (анергия). Опухолевые клетки продуцируют иммуносупрессорные факторы, которые действуют на подавление активации и дифференцировки эффекторных Т-лимфоцитов, угнетают их созревание и функции антигенпрезентирующих клеток.

Рецепторный фенотип макрофагов в МО СРЯ CD11b и CD14 также экспрессируется в образцах нормальной ткани яичников, но на более низком уровне (рис. 9–12). При сравнении экспрессии CD11b+ и CD14+ при доброкачественной опухоли и при каждой стадии СРЯ достоверность различий по критерию Манна–Уитни значима при $p \leq 0,01$.

Количество макрофагов в сравнении с другими популяциями иммунных клеток было самое максимальное на всех стадиях опухолевого процесса (табл. 5).

Сравнивая количество CD11b+ и CD14+ клеток на разной гистопатологической степени злокачественности, статистически значимых различий между результатами групп не выявили.

Заключение

Полученные результаты ИГХ-исследования показали, что в составе иммунных клеток МО наибольшее количество клеток на всех стадиях (I–IV) онкологического процесса представлено макрофагами (CD11b+, CD14+), на втором месте по количеству клеток – лимфоциты CD3+, затем CD8+ и CD4+, и самое малое количество – клетки CD16+.

В результате проведения ИГХ-исследования обнаружена разнонаправленная тенденция между популяционным составом опухоли-ассоциированных иммунных клеток МО и стадией СРЯ. С увеличением стадии заболевания количество макрофагов (CD11b+, CD14+) и лимфоцитов (CD3+, CD16+) уменьшалось независимо от степени дифференцировки опухоли. С увеличением стадии опухоли уменьша-

лось количество популяций CD4+ и CD8+, но в данном случае немаловажную роль играла степень дифференцировки, т.е. чем выше стадия опухоли и ниже степень дифференцировки, тем меньше клеток обнаружено.

Полученные данные позволяют нам судить о том, что клетки опухоли влияют на количественный состав иммунных клеток в МО, блокируют клеточные рецепторы, тем самым уменьшают активность противоопухолевого иммунитета. В этом случае ИГХ-исследование подтверждает данный факт и позволяет нам в дальнейшем исследовать субпопуляции лимфоцитов и макрофагов в МО и находить те звенья иммунитета, которые больше всего «порабощаются» опухолью, с целью подбора более эффективной терапии в отношении СРЯ.

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

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

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

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

Источник финансирования. Автор заявляет о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Funding source. The author claims that the study was financed from her own resources.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ (выписка из протокола от 17.09.2020 №4 заседания Этического комитета). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pacific State Medical University (protocol №4 dated 17.09.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

- Ефимова О.А., Сафонова М.А. Эпидемиология рака яичников на ранних стадиях. *Клиническая и профилактическая медицина*. 2018;4:9-18 [Efimova OA, Safonova MA. Epidemiologiai raka iaichnikov na rannikh stadiakh. *Klinicheskaja i profilakticheskaja meditsina*. 2018;4:9-18 (in Russian)].
- Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И. Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012;3-4:165-8 [Davydova IYu, Kuznetsov VV, Karseladze AI. Serous borderline ovarian tumors (clinical features, morphology, treatment). *Tumors of female reproductive system*. 2012;3-4:165-8 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2012-0-3-4-165-168
- Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиально-го рака яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2016;10(1):75-83 [Solopova AE, Chashchin AA, Solopova AG, Makatsariya AD. Current opinions concerning the pathogenesis of epithelial ovarian cancer and new diagnostic approaches to the disease. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(1):75-83 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2015.10.1.075-083
- Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Эпителиальный рак яичников. Клиническая лекция. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2016;10(3):53-65 [Solopova AE, Chashchin AA, Solopova AG, Makatsariya AD. Epithelial ovarian cancer. clinical lecture. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(3):53-65 (in Russian)].
- Халикова Л.В. Количественное гистологическое исследование реакции иммунной системы на рак яичников и его прогностическое значение. *Креативная хирургия и онкология*. 2014;4:49-52 [Khalikova LV. Quantitative histological study of the immune response for ovarian cancer and its prognostic significance. *Creative Surgery and Oncology*. 2014;4:49-52 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2014-0-4-49-52
- Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista PV, Fernandes AR. Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):840. DOI:10.3390/ijms20040840
- Hinshaw DC, Shevde LA. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Res*. 2019;79(18):45574566. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-3962
- Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Ali L, et al. Intraepithelial T cells and tumor-associated macrophages in ovarian cancer patients. *Cancer Immun*. 2013;13:1.
- Vitale I, Manic G, Coussens LM, et al. Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment. *Cell Metab*. 2019;30(1):36-50. DOI:10.1016/j.cmet.2019.06.001
- Богданова И.М., Болтовская М.Н., Рахмилевич А.Л., Артемьева К.А. Ключевая роль опухоли-ассоциированных макрофагов в прогрессировании и метастазировании опухолей. *Иммунология*. 2019;40(4):41-7 [Bogdanova IM, Boltovskaya MN, Rakhmylevich AL, Artemyeva KA. Key role of tumor-associated macrophages in the progression and metastasis of tumors. *Immunologiya*. 2019;40(4):41-7 (in Russian)]. DOI:10.24411/0206-4952-2019-14005
- Zhou K, Cheng T, Zhan J, et al. Targeting tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. *Oncol Lett*. 2020;20(5):234. DOI:10.3892/ol.2020.12097
- Златник Е.Ю., Неродо Г.А., Арджа А.Ю., и др. Роль иммунологической памяти в формировании противоопухолевого иммунитета у больных раком яичников на этапе неoadъювантного лечения. *Вестник РГМУ*. 2017;5:63-73 [Zlatnik EY, Nerodo GA, Ardza AY, et al. The role of immunological memory in establishing antitumor immunity in patients with ovarian cancer undergoing neoadjuvant therapy. *Bulletin of RSMU*. 2017;5:63-73 (in Russian)]. DOI:10.24075/brsmu.2017-05-06
- Terrén I, Orrantia A, Joana Vitallé J, et al. NK Cell Metabolism and Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2019;10:2278. DOI:10.3389/fimmu.2019.02278
- Коцюбий Е.А., Тихонов Я.Н., Назарова И.В., и др. Практическое использование метода клеточных блоков для диагностики новообразований поджелудочной железы и опухолевых процессов других локализаций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:90-2 [Kotsyrbiy EA, Tyhonov YN, Nazarova IV, et al. Practical application of the cell block technique for the diagnostics of the tumors of the pancreas and of other localizations. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:90-2 (in Russian)]. DOI:10.34215/1609-1175-2020-4-90-92

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Молекулярно-генетический ландшафт десмоидного фиброматоза абдоминальной и забрюшинной локализации. Ретроспективное исследование

К.А. Турупаев^{1,2}, М.Д. Будурова^{2,3}, М.Г. Филиппова¹, А.А. Исаев⁴, Я.В. Гриднева⁵, Д.Н. Хмелькова⁴, М.А. Гайрян⁴, И.В. Миронова⁴, М.П. Никулин^{1,2}, А.И. Пучкова¹, В.В. Делекторская¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁴АО «Центр генетики и репродуктивной медицины "ГЕНЕТИКО"», Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Десмоидный фиброматоз (ДФ) представляет собой редкую опухоль мезенхимального происхождения, характеризующуюся инвазивным ростом, высокой частотой рецидивирования и низкой встречаемостью (2–4 случая на 1 млн человек в год). Учитывая малое число пациентов с ДФ и, как следствие, недостаточную изученность этой патологии, поиск молекулярных предикторов течения заболевания, индивидуализации лечения и профилактики является актуальной задачей.

Цель. Изучить молекулярно-генетический и иммуногистохимический профиль опухолевых клеток, определить их клиническую значимость у пациентов с ДФ абдоминальной и забрюшинной локализации.

Материалы и методы. Проведен комплексный анализ клинических и лабораторных данных 31 пациента с ДФ абдоминальной и забрюшинной локализации, выполнено молекулярно-генетическое и морфологическое исследование опухолевых образцов, включая секвенирование нового поколения (NGS) с использованием онкопанели OncoPrint и иммуногистохимическое исследование с использованием антител к β-катенину, рецепторам эстрогена и прогестерона.

Результаты. По данным NGS тестирования в 28 (90%) из 31 опухолевого образца обнаружены соматические мутации. В 26 (84%) опухолевых образцах обнаружены соматические мутации в гене *CTNNB1*, при этом у 21 (68%) пациента: с.121A>G (p.Thr41Ala, rs121913412), у 3 (10%) пациентов определялась мутация с.134C>T (p.Ser45Phe, rs121913409), у 1 (3%) пациента: с.133T>C (p.Ser45Pro, rs121913407), у 1 (3%) пациента: с.122C>T (p.Thr41Ile, rs121913413). У 2 (6%) пациентов обнаружены мутации в гене *APC*: с.4381G>T (p.Glu1461Ter, COSM30779) и с.4634C>A (p.Ser1545Ter (rs863225356)). У 3 (9%) пациентов в исследуемых генах мутаций не обнаружено. По данным иммуногистохимического исследования в 16 (51,6%) случаях выявлена экспрессия β-катенина в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток. Ядерная экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов выявлена в 6 (19%) и 1 (3,2%) случаях соответственно. Среди 10 пациентов с установленными рецидивами у 7 по данным секвенирования (NGS) выявлена мутация с.121A>G (p.Thr41Ala, rs121913412), у 1 пациента: с.134C>T (p.Ser45Phe, rs121913409), у 2 пациентов в опухолевых образцах мутаций не обнаружено.

Заключение. Сочетание таких факторов, как забрюшинная форма ДФ, наличие мутации с.121A>G (p.Thr41Ala, rs121913412) в гене *CTNNB1*, женский пол, молодой возраст, могут служить основанием для отнесения пациента к группе с неблагоприятным прогнозом течения ДФ.

Ключевые слова: десмоидный фиброматоз, забрюшинный, β-катенин, секвенирование нового поколения

Для цитирования: Турупаев К.А., Будурова М.Д., Филиппова М.Г., Исаев А.А., Гриднева Я.В., Хмелькова Д.Н., Гайрян М.А., Миронова И.В., Никулин М.П., Пучкова А.И., Делекторская В.В. Молекулярно-генетический ландшафт десмоидного фиброматоза абдоминальной и забрюшинной локализации. Ретроспективное исследование. Современная Онкология. 2023;25(1):104–110. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202016

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Турупаев Кирилл Андреевич – врач-онколог онкологического отд-ния хирургических методов лечения №4 (онкоурологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», аспирант каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: Kir-turupaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8887-5108

Будурова Марина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», вед. науч. сотр. абдоминального отд-ния МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-1391-0516; SPIN-код: 1412-8811

Филиппова Маргарита Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-1883-2214

Исаев Артур Александрович – ген. дир. АО ЦГРМ «ГЕНЕТИКО»

Гриднева Яна Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием №8 ГБУЗ «ГКБ №1»

Хмелькова Дарья Николаевна – рук. биоинформатической службы, зав. лаб. онкогенетики АО ЦГРМ «ГЕНЕТИКО». ORCID: 0000-0002-4673-1031

Kirill A. Turupaev – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: Kir-turupaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8887-5108

Marina D. Budurova – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-1391-0516; SPIN code: 1412-8811

Margarita G. Filippova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-1883-2214

Artur A. Isayev – General Manager, Center for Genetics and Reproductive Medicine "GENETICO"

Yana V. Gridneva – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1

Darya N. Khmelkova – Head of Bioinformatics Service, Center for Genetics and Reproductive Medicine "GENETICO". ORCID: 0000-0002-4673-1031

Molecular-genetic landscape of abdominal and retroperitoneal desmoid fibromatosis: a retrospective study

Kirill A. Turupaev^{1,2}, Marina D. Budurova^{2,3}, Margarita G. Filippova¹, Artur A. Isayev⁴, Yana V. Gridneva⁵, Darya N. Khmelkova⁴, Margarita A. Gayryan⁴, Irina V. Mironova⁴, Maxim P. Nikulin^{1,2}, Alena I. Puchkova¹, Vera V. Delektorskaya¹

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

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

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

⁴Center for Genetics and Reproductive Medicine "GENETICO", Moscow, Russia;

⁵City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia

Abstract

Background. Desmoid fibromatosis (DF) is a rare mesenchymal tumor with invasive growth, a high relapse rate, and low incidence (2–4 cases per 1 million people per year). Given the small number of patients with DF and, as a result, the lack of knowledge of this disease, the search for molecular predictors of the disease course and the individualization of treatment and prevention is relevant.

Aim. To study tumor cells' molecular genetic and immunohistochemical profile and determine their clinical significance in patients with abdominal and retroperitoneal DF.

Materials and methods. A comprehensive analysis of clinical and laboratory data of 31 patients with abdominal and retroperitoneal DF, a molecular genetic and morphological study of tumor samples was performed, including next-generation sequencing (NGS) using the Onconetix oncology panel and an immunohistochemical study using antibodies to β -catenin and estrogen and progesterone receptors.

Results. NGS testing showed somatic mutations in 28 (90%) of the 31 tumor samples. Somatic mutations in the *CTNNB1* gene were detected in 26 (84%) tumor samples: 21 (68%) patients had c.121A>G (p.Thr41Ala, rs121913412), 3 (10%) patients had c.134C>T (p.Ser45Phe, rs121913409), 1 (3%) patient had c.133T>C (p.Ser45Pro, rs121913407), and 1 (3%) patient had c.122C>T (p.Thr41Ile, rs121913413). Two (6%) patients had mutations in the *APC* gene: c.4381G>T (p.Glu1461Ter, COSM30779) and c.4634C>A (p.Ser1545Ter, rs863225356). In 3 (9%) patients, no mutations were detected in the studied genes. The immunohistochemical study showed the expression of β -catenin in the cytoplasm and nuclei of tumor cells in 16 (51.6%) samples. Nuclear expression of estrogen and progesterone receptors was detected in 6 (19%) and 1 (3.2%) samples, respectively. Of 10 patients with established relapses, sequencing (NGS) showed a c.121A>G mutation (p.Thr41Ala, rs121913412) in 7; 1 patient had a c.134C>T mutation (p.Ser45Phe, rs121913409), and 2 patients had no mutations in tumor samples.

Conclusion. The combination of factors such as the retroperitoneal DF, the presence of the c.121A>G mutation (p.Thr41Ala, rs121913412) in the *CTNNB1* gene, female gender, and young age, can warrant assigning the patient to the group with an unfavorable DF prognosis.

Keywords: desmoid fibromatosis, retroperitoneal, β -catenin, next-generation sequencing

For citation: Turupaev KA, Budurova MD, Filippova MG, Isayev AA, Gridneva YaV, Khmelkova DN, Gayryan MA, Mironova IV, Nikulin MP, Puchkova AI, Delektorskaya VV. Molecular-genetic landscape of abdominal and retroperitoneal desmoid fibromatosis: a retrospective study. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):104–110. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202016

Актуальность

Десмоидный фиброматоз (ДФ; десмоидная опухоль, агрессивный фиброматоз) представляет собой редкую опухоль мезенхимального происхождения, характеризующуюся инвазивным местно-деструктивным характером роста, высокой частотой рецидивирования по данным литературы и при этом отсутствием метастазирования. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2020 г.) ДФ относится к категории пограничных мезенхи-

мальных опухолей с неопределенным или низким потенциалом злокачественности [1–3].

Низкая частота встречаемости (2–4 случая на 1 млн человек в год) этой патологии обуславливает редкость научных публикаций и отсутствие общепринятых подходов к лечению и ведению пациентов с ДФ [4–6]. До недавнего времени хирургический метод лечения пациентов с ДФ являлся основным. Однако высокая частота рецидивов и, как следствие, необходимость множества последующих хирургичес-

Информация об авторах / Information about the authors

Гайрян Маргарита Абеловна – рук. отд. развития направления «Онкогенетика» АО ЦГРМ «ГЕНЕТИКО»

Миронова Ирина Владимировна – зав. лаб. NGS АО ЦГРМ «ГЕНЕТИКО»

Никulin Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №6 (абдоминальной онкологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-9608-4696

Пучкова Алена Игоревна – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Делекторская Вера Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4550-2069

Margarita A. Gayryan – Department Head, Center for Genetics and Reproductive Medicine "GENETICO"

Irina V. Mironova – Laboratory Head, Center for Genetics and Reproductive Medicine "GENETICO"

Maxim P. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-9608-4696

Alena I. Puchkova – Pathologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Vera V. Delektorskaya – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4550-2069

ких вмешательств, приводящих к инвалидизации больных с выраженными функциональными и косметическими дефектами, широко обсуждаемая в последнее время тактика Look and stay, основанная на сообщениях о стабилизации процесса или спонтанной регрессии опухоли в условиях отсутствия специального лечения [7–9], появление новых данных молекулярно-генетических исследований позволили изменить представления о подходах к лечению и последующему контролю пациентов с ДФ.

Большинство современных научных публикаций подчеркивает возможность выбора выжидательной тактики лечения Look and stay в качестве 1-й линии почти ко всем пациентам с впервые выявленным ДФ, а также в некоторых случаях рецидивирования после перенесенного хирургического лечения [10] – с целью резервирования специфического лечения (различные схемы приема лекарств, лучевая терапия или хирургическое вмешательство) при отрицательной динамике заболевания [11]. К сожалению, изменения в клинической тактике не учитывали накопленных данных о патогенезе этого редкого заболевания. Точные молекулярные и генетические предикторы, которые можно использовать для подбора специфического лечения и прогнозирования течения заболевания, на сегодняшний день еще недостаточно изучены.

Молекулярным субстратом развития ДФ является избыточное накопление продукта гена *CTNNB1* в ядре фибробластов, что в свою очередь нарушает путь дифференцировки клетки и межклеточные взаимосвязи. По данным A. Crago и соавт., аккумуляция β -катенина может быть обусловлена герминальными мутациями гена *APC* (FAP-ассоциированный ДФ) в 15% случаев, соматическими мутациями гена *CTNNB1* (спорадический ДФ) – у 85% пациентов с ДФ. Анализ современных молекулярно-генетических исследований позволил выявить горячие точки мутагенеза в гене *CTNNB1*: p.T41A, p.S45F, p.S45P [4, 12]. По опубликованным данным 3 перечисленные мутации гена *CTNNB1* связаны с предотвращением фосфорилирования белка и последующей стабилизацией белка с транслокацией в ядро, где β -катенин регулирует транскрипцию посредством его взаимодействия с TCF/LEF [13].

Сравнивая группы пациентов с ДФ после перенесенного хирургического вмешательства с наличием мутаций гена *CTNNB1* и дикого типа (wt), ряд авторов наблюдали статистически значимую связь между мутациями в гене *CTNNB1* и более высоким риском местного рецидива [14–16]. В частности, специфическая мутация p.S45F, по данным ряда авторов, связана с худшей безрецидивной выживаемостью [14, 15, 17]. Однако это не подтверждено в других исследованиях, авторы которых сообщили о статистически незначительной тенденции к худшему исходу у пациентов с мутацией p.S45F [16] или об отсутствии корреляции между конкретной мутацией *CTNNB1* и безрецидивной выживаемостью [18, 19]. Что касается влияния наличия мутаций на результаты медикаментозного лечения, Y. Nishida и соавт. не обнаружили корреляции между эффективностью метотрексата или винбластина и специфическими мутациями в гене *CTNNB1* [20]. С другой стороны, S. Hamada и соавт. сообщают, что мутация p.S45F достоверно связана с плохим ответом на мелоксикам [21], а B. Kasper и соавт. обнаружили связь между наличием данной мутации и высокой частотой остановки прогрессирования после лечения иматинибом [22].

Таким образом, актуальность изучения ДФ обусловлена сочетанием следующих факторов: тяжестью и непредсказуемостью клинического течения; отсутствием общепринятых протоколов лечения, основанных на данных иммуногистохимии (ИГХ), молекулярно-генетических исследований; отсутствием значимых факторов прогноза и течения заболевания. Основными препятствиями, тормозящими решение проблемы излечения больных с ДФ, являются сравнительная редкость опухоли в популяции, ограничивающая возможности для проведения больших ис-

следований, соответствующих требованиям доказательной медицины, а также необходимость применения широкого спектра методов диагностики, включая ИГХ и молекулярно-генетическое исследование, и лечения, что требует мультидисциплинарного подхода и осуществимо только в условиях многопрофильных онкологических учреждений.

Материалы и методы

Проведен комплексный анализ структуры заболеваемости пациентов с ДФ различной локализации за 20-летний период, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Отобраны пациенты с абдоминальной (передняя брюшная стенка) и забрюшинной формой ДФ (включая мезентериальную и тазовую локализацию).

Молекулярно-генетическое исследование – секвенирование нового поколения (NGS) и иммуногистохимическое исследование проведены на срезах парафиновых блоков (FFPE) 31 пациента с ДФ абдоминальной и забрюшинной локализации, наблюдающегося после перенесенного хирургического лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Все препараты ткани опухоли отобраны под контролем патоморфолога.

Секвенирование опухолевого генома проводилось с использованием онкопанели Onconetix (АО «ГЕНЕТИКО»), которая включала в себя поиск соматических мутаций в 48 генах: *AKT1*, *ALK*, *APC*, *BRAF*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *DDR2*, *EGFR*, *EIF1AX*, *ERBB2*, *ERBB4*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FOXO2*, *GNAI1*, *GNAQ*, *GNAS*, *H3F3A*, *HIST1H3B*, *HIST1H3C*, *HNF1A*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KDR*, *KIT*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MET*, *MLH1*, *NRAS*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RET*, *ROS1*, *SF3B1*, *SMAD4*, *SMARCB1*, *SMO*, *SRC*, *STK11*, *TERT*, *TP53*, *TSC1*, *VHL*. Полученные результаты проанализированы совместно с имеющимися клиническими, инструментальными и морфологическими данными.

Иммуногистохимическое исследование проведено на серийных парафиновых срезах ткани опухоли толщиной 2 мкм с использованием антител к β -catenin (B-Catenin-1, Dako), рецепторам эстрогена – ER (Clone 1D5, Dako), рецепторам прогестерона – PR (Clone PgR 636) на платформе Dako Link 48 (системе детекции Dako EnVision Flex).

Оценка экспрессии β -катенина, ER и PR проводилась полуквантитативным методом путем анализа числа окрашенных опухолевых клеток и локализации специфической реакции. Результаты иммуногистохимического исследования оценивали исходя из наличия >10% положительно окрашенных клеток опухоли. При исследовании препаратов с антителами к β -катенину принимался во внимание тип окрашивания – цитоплазматический или ядерно-цитоплазматический. Интенсивность экспрессии маркеров не учитывалась.

Результаты

В исследование включен 31 пациент (21 женщина – 67,7%, 10 мужчин – 32,3%) с ДФ абдоминальной и забрюшинной локализации. ДФ передней брюшной стенки наблюдался у 17 (54,8%) пациентов, забрюшинная/мезентериальная локализация – у 12 (38,7%) пациентов, тазовая локализация – у 2 (6,5%) пациентов. Все пациенты разделены на 2 группы сравнения в зависимости от локализации опухоли: 1-я группа – пациенты с ДФ передней брюшной стенки (абдоминальная форма ДФ), 2-я группа – пациенты с забрюшинной, мезентериальной, тазовой локализацией (забрюшинная форма ДФ). Медиана возраста пациентов составила 34 года (19–62). Десять пациентов обратились с рецидивом/продолженным ростом опухоли после перенесенных неадекватных хирургических вмешательств в других медицинских организациях, 21 пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с первичной десмоидной опухолью.

У 1 пациентки клиническое проявление ДФ обнаружено после перенесенного хирургического вмешательства лапаротомным доступом: надвлагалищная ампутация матки с левыми придатками (обнаружение уплотнения в области послеопера-

ционного лапаротомного рубца через месяц после операции). У 2 пациенток манифестация ДФ произошла после разрешения беременности путем кесарева сечения в течение 1–2 лет после хирургического вмешательства в виде появления опухолевого узла в области послеоперационного рубца.

Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство различного объема: радикальное, условно радикальное, циторедуктивное, эксплоративное. В группе пациентов, ранее прооперированных в других медицинских учреждениях (n=10), у 4 пациентов выполнено радикальное хирургическое вмешательство, у 2 – условно радикальное (R1), у 3 пациентов – циторедуктивное (R2), у 1 пациента – эксплоративное хирургическое вмешательство. Двум пациентам после циторедуктивных операций назначена адъювантная терапия с использованием препаратов группы винкалкалоидов, алкилирующих соединений, гормональная терапия (тамоксифен).

Рецидив заболевания развился у 9 (90%) больных: у 2 (22,2%) пациентов мужского пола и 7 (77,8%) – женского пола с различной локализацией опухоли (передняя брюшная стенка – 4, брыжейка/забрюшинный – 4, малый таз – 1). В последующем эти пациенты обратились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где прооперированы в радикальном объеме. Среди этих пациентов за период наблюдения (131 мес) зафиксировано 2 повторных рецидива.

В группе пациентов, первично обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (n=21), у 18 пациентов выполнены радикальные операции, у 1 пациента – условно радикальное (R1), у 2 пациентов – циторедуктивные хирургические вмешательства (R2). Рецидив зафиксирован у 1 пациента с мезентериальной формой ДФ после R0 операции. Двум пациентам после циторедуктивных хирургических вмешательств предложена тактика Look and stay. В настоящее время эти пациенты находятся под динамическим наблюдением, признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

В группе ДФ абдоминальной локализации медиана времени от первого хирургического вмешательства до развития рецидива составила 11 мес. В группе ДФ забрюшинной локализации медиана времени от первого хирургического вмешательства до развития рецидива – 28 мес. В группе абдоминального ДФ рецидив заболевания зафиксирован у 4 (23,5%) из 17 пациентов, в группе забрюшинного ДФ – у 6 (42,9%) из 14.

В настоящем исследовании частота соматических мутаций в клетках ДФ по данным NGS составила 90%. У 26 пациентов обнаружены мутации в гене *CTNNB1*.

В 2 образцах обнаружены мутации в гене *APC*. В одном случае – мутация c.4381G>T (p.Glu1461Ter, COSM30779). Во втором случае выявлена нонсенс-мутация c.4634C>A (p.Ser1545Ter, rs863225356) в гетерозиготном состоянии, с дальнейшим подтверждением ее герминального характера. Фенотипически у данного пациента заболевание проявилось забрюшинным ДФ с мультифокальным характером роста, с вовлечением брыжейки тонкой кишки и поражением восходящей ободочной кишки. Также у пациента имелись фибромы в области спины и левой верхней конечности (рис. 1). Заболевание манифестировало в 29 лет. Пациенту произведено хирургическое вмешательство в объеме удаления забрюшинной десмоидной опухоли, резекции тонкой кишки, гемиколэктомии справа. В настоящее время пациент и его родственники находятся под динамическим наблюдением.

У 3 пациентов в исследуемых генах мутаций не обнаружено. При подгрупповом анализе мутационного статуса установлено, что в группе абдоминального ДФ отмечается большая вариабельность молекулярно-генетических паттернов (табл. 1).

По результатам секвенирования также выявлены соматические мутации со спорной интерпретацией клинической значимости (3-й класс патогенности) в генах *CTNNB1*, *RET*, варианты 2-го класса патогенности в генах *KIT*, *FGFR3*, вероятно, связанные с ответом на лекарство – в гене *TP53* и *SNP* (1-й класс патогенности) в генах *CDH1*, *EGFR*, *PTEN*, *ROS1*.

Таблица 1. Распределение соматических мутаций среди пациентов с ДФ абдоминальной и забрюшинной локализации
Table 1. Distribution of somatic mutations in patients with abdominal and retroperitoneal desmoid fibromatosis

Ген	Мутация	Всего	Абдоминальный ДФ		Забрюшинный ДФ		Коеф- фициент Стью- дента
			абс.	относ.	абс.	относ.	
CTNNB1		26					
CTNNB1	c.121A>G p.Thr41Ala	21	11	64,7	10	71,4	0,71
CTNNB1	c.134C>T p.Ser45Phe	3	2	11,8	1	7,1	0,36
CTNNB1	c.133T>C p.Ser45Pro	1	1	5,9	0	0,0	1
CTNNB1	c.122C>T p.Thr41Ile	1	1	5,9	0	0,0	1
APC		2					
APC	c.4381G>T p.Glu1461Ter	1	1	5,9	0	0,0	1
APC	c.4634C>A p.Ser1545Ter	1	0	0	1	7,1	
Отсутствующие мутаций		3	1	5,9	2	14,3	0,79

Таблица 2. Соотношение выявленных соматических мутаций и экспрессии β-катенина
Table 2. Relationship of identified somatic mutations and β-catenin expression

Ген	Мутация	Число пациентов с выявленной мутацией	Число пациентов с экспрессией β-катенина по данным ИГХ
<i>CTNNB1</i>		26	15
<i>CTNNB1</i>	c.121A>G p.Thr41Ala	21	12
<i>CTNNB1</i>	c.134C>T p.Ser45Phe	3	1
<i>CTNNB1</i>	c.133T>C p.Ser45Pro	1	1
<i>CTNNB1</i>	c.122C>T p.Thr41Ile	1	1
<i>APC</i>		2	1
<i>APC</i>	c.4381G>T p.Glu1461Ter	1	1
<i>APC</i>	c.4634C>A p.Ser1545Ter	1	0
Отсутствие мутаций		3	0

По данным иммуногистохимического исследования в 16 (51,6%) случаях выявлена экспрессия β-катенина в опухолевых клетках. Экспрессия β-катенина характеризовалась ядерно-цитоплазматическим и цитоплазматическим окрашиванием в 10 и 6 случаях соответственно. У 5 из 10 пациентов с установленными рецидивами обнаружена экспрессия β-катенина. Уровень экспрессии варьировал от 10 до 90% β-катенин-позитивных клеток опухоли. Ядерная экспрессия ER и PR выявлена в 6 (19%) и 1 (3,2%) случаях соответственно (рис. 2).

При статистическом анализе не выявлено значимых корреляций между мутационным статусом и иммуногистохимическим характером окрашивания (табл. 2). Значимые корреляции между мутационным статусом и возрастом, полом, размером опухоли не выявлены.

Среди 10 пациентов с установленными рецидивами у 7 по данным NGS выявлена мутация c.121A>G (p.Thr41Ala, rs121913412), у 1 пациента: c.134C>T (p.Ser45Phe, rs121913409), у 2 пациентов в опухолевых образцах мутаций не обнаружено.

Медиана наблюдения после перенесенного хирургического вмешательства составила 104 мес. За время наблюдения рецидивы зарегистрированы у 10 (32,3%) пациентов, среди них 7 (70%) пациентов женского пола, 3 (30%) – мужского. Медиана возраста пациентов на момент развития рецидива составила 33,8 года.

В настоящее время 30 пациентов из 31 живы (1 пациент умер от причин, не связанных с проявлениями ДФ).

Обсуждение

Центральным звеном каскада патофизиологических реакций при возникновении ДФ является избыточное накопление β -катенина. Как известно, β -катенин выполняет многочисленные функции в клетке, в том числе участвует в механизмах межклеточной адгезии, клеточной подвижности и сигнальной трансдукции [23]. При попадании в цитоплазму β -катенин в норме должен утилизироваться убиквитин-протеасомами при участии молекулы GSK-3 β , и его экспрессия не должна наблюдаться при иммуногистохимическом исследовании. Цитоплазматическая экспрессия β -катенина означает, что его утилизации не происходит. Это объясняется активацией сигнального пути Wnt, который блокирует активность GSK-3 β и тем самым препятствует утилизации β -катенина, который транслоцируется в ядро и активирует ряд таргетных генов группы LEF/TCF, приводящих к синтезу виментина, а также Slug и Snail, блокирующих синтез Е-кадгерина [24]. Таким образом, нарушение стабильности кадгерин-катенинового комплекса вследствие высокого уровня патологической экспрессии β -катенина может свидетельствовать об ослаблении межклеточной адгезии и наличии потенциала таких клеток к инвазивному росту. В некоторых работах также отмечается роль стабильности кадгерин-катенинового комплекса в осуществлении функции супрессии опухолевого роста молекулой Е-кадгерина [25].

Ряд исследований продемонстрировал, что гиперэкспрессия β -катенина имеет как диагностическое, так и прогностическое значение [17, 26–30]. По данным С. Gebert и соавт., ядерная экспрессия β -катенина связана с повышенной частотой местного рецидива опухоли (60,0% 1-летняя и 0% 5-летняя бессобытийная выживаемость; $p < 0,05$) [26]. По данным А. Lazaq и соавт., ядерная экспрессия β -катенина наблюдалась в 98% образцов, а интенсивность обратно коррелировала с частотой рецидива десмоида ($p < 0,01$) [17].

Результаты нашего исследования показывают, что в большинстве случаев ($n=26$; 86,7%) у пациентов со спорадическим ДФ встречаются соматические мутации гена *CTNNB1*, что сопоставимо с зарубежными данными (85%) [12]. Чаще всего в нашей группе пациентов встречалась мутация Т41А. Таким образом, наличие мутации в 3 экзоне β -катенина может быть одним из критериев подтверждения диагноза агрессивного фиброматоза.

С. Colombo и соавт. наблюдали специфическую связь между типом мутации *CTNNB1* и локализацией десмоидных опухолей. Частота встречаемости мутации p.S45F выше у десмоидов экстраабдоминальной локализации. При этом частота рецидивирования ДФ экстраабдоминальной формы (35–65%) в общей популяции выше ДФ абдоминальной локализации (15–30%) [15]. В нашем исследовании не подтвердилась прогностическая роль мутации p.S45F у пациентов с ДФ абдоминальной и забрюшинной локализации, однако среди 10 пациентов с установленными рецидивами в 70% случаев по данным NGS выявлена мутация c.121A>G (p.Thr41Ala, rs121913412). Данные различия могут свидетельствовать о неоднородности молекулярно-генетических паттернов ДФ различных локализаций. Также некоторые исследователи заявляют о возможных различиях в частоте мутаций гена *CTNNB1* в различных этнических группах [31]. Для дальнейшего изучения этих вариаций необходимы независимые многоцентровые исследования с большими когортами пациентов.

Роль мутаций в гене *APC* в течении ДФ изучена недостаточно. Известно, что мутации гена *APC* влияют на развитие

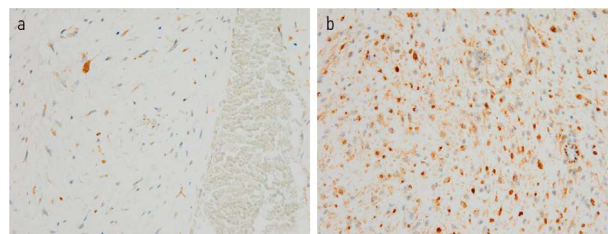
Рис. 1. Фенотипические проявления ДФ у пациента с герминальной мутацией гена *APC*.

Fig. 1. Desmoid fibromatosis phenotype in a patient with a germinal mutation of the *APC* gene.



Рис. 2. ИГХ – выявление экспрессии β -катенина в клетках опухоли, увеличение $\times 400$, ядра клеток докрасивали гематоксилином Майера: а – низкий уровень ядерно-цитоплазматической реакции в единичных клетках опухоли; б – высокий уровень ядерно-цитоплазматической реакции в большинстве клеток опухоли.

Fig. 2. Immunohistochemistry detection of the β -catenin expression in tumor cells, $\times 400$; cell nuclei were additionally stained with Mayer's hematoxylin: a – low nuclear-cytoplasmic reaction in single tumor cells; b – high nuclear-cytoplasmic reaction in most tumor cells.



синдрома семейного полипоза толстой кишки (синдрома Гарднера). Одним из проявлений синдрома Гарднера является развитие APC-ассоциированных десмоидных опухолей (встречается в 15% случаев). Риск развития десмоидов у пациентов с синдромом Гарднера составляет 2,56 случая на 1 тыс. пациентов в год, что в 852 раза выше, чем в общей популяции [32]. При этом выявлено, что наличие патогенной мутации в промежутке от 148 до 1800 кодонов в гене *APC* увеличивает риск ДФ [33]. Обнаружение мутаций в гене *APC* должно являться основанием для установления тщательного динамического наблюдения за пациентом и назначения пациенту и его родственникам углубленного обследования, включающего тщательный сбор анамнеза, генетическое консультирование, гастро-, колоноскопию, компьютерную томографию брюшной полости и малого таза.

По данным литературы, около 50% спорадических случаев ДФ ассоциировано с предшествующей травмой или хирургическим вмешательством в данной зоне: «рубцовый» фиброматоз в зоне предшествующей нефрэктомии или длительно стоявшего диализного катетера [34, 35]. Молекулярные детерминанты развития десмоида у этой категории пациентов остаются неясными, так же как и у пациентов с отсутствием выявленных мутаций генов *CTNNB1* и *APC*. Можно предположить, что в этих случаях изменения в каноническом сигнальном пути Wnt, повлекшие за собой онкогенез, связаны не с мутациями *CTNNB1* и *APC*, а с влиянием факторов микроокружения (межклеточного матрикса, провоспалительных цитокинов, факторов роста) и эпигенетической модификации [36].

Эндокринная модификация также обсуждается в качестве одного из этиологических факторов онкогенеза ДФ. Основаниями для данного предположения являются минимальная частота развития опухоли у детей и лиц пожилого возраста, преобладание абдоминального ДФ у женщин репродуктивного возраста в период беременности или в течение года после родов. Ранние публикации о ДФ в большинстве случаев не сообщали об экспрессии ER в опухолевых образцах пациентов с ДФ. Однако открытие второй изоформы ER (ER β) впоследствии привело к большому количеству публикаций,

в которых описывалась экспрессия ER в опухолевых образцах пациентов с ДФ [37]. Частота экспрессии ER β , по данным мировой литературы, у пациентов с ДФ варьирует от 7,4 до 90% [37–42]. Экспрессия ER α и PR определяется в единичных случаях [1, 43]. В нашем исследовании изучалась ядерная экспрессия ER α и PR, которая выявлена в 6 (19%) и в 1 (3,2%) случаях соответственно. Прогностическая роль ER β , ER α , PR в настоящее время изучена недостаточно. Некоторые авторы заявляют, что экспрессия ER β может использоваться в качестве прогностического маркера развития рецидива после хирургического лечения ДФ [37], другие авторы опровергают влияние экспрессии ER β на клиническое течение заболевания [38]. Подтверждение экспрессии ER β в опухолевых образцах пациентов с ДФ может служить обоснованием назначения гормональной (антиэстрогенной) терапии.

Выявление молекулярно-генетических особенностей ДФ может также иметь диагностическую значимость, поскольку при дифференциальной диагностике агрессивного фиброматоза в некоторых случаях могут возникнуть сложности в морфологической верификации диагноза. В связи с тем, что типичным для клеток ДФ является формирование коротких и длинных пучков, а также радиальных структур, ДФ необходимо дифференцировать с фибросаркомой. Несмотря на возможное перекрытие митотического индекса этих опухолей, для фибросаркомы характерны высокая клеточность, выраженная ядерная атипия, гиперхромия ядер и очаги некроза. Однако в части случаев при биопсии дифференциальный диагноз ДФ и фибросаркомы низкой степени злокачественности может быть невозможен [34]. Нодулярный фасцит, в отличие от ДФ, не обладает инфильтративным ростом, не формирует пучковых структур и лишен ядерной экспрессии β -катенина. В отличие от истинной рубцовой ткани фиброматоз, возникший в рубце, отличается инфильтративным ростом и ядерной экспрессией β -катенина [44]. Такие хронические фиброзирующе-воспалительные заболевания, как склерозирующий мезентерит и идиопатический забрюшинный фиброз (болезнь Ормонда), от фиброматоза отличаются более старшей возрастной группой больных, диффузный лимфоузлоплазматический инфильтрат, наличие иммуноглобулин G4-позитивных плазмочелюстей (болезнь Ормонда), локализация исключительно в области бифуркации аорты (болезнь Ормонда), отсутствие ядерной экспрессии β -катенина, очаги жирового некроза (склерозирующий мезентерит) [34]. Для воспалительной миофибробластической опухоли характерны более высокая клеточность, диффузный лимфоузлоплазматический инфильтрат и экспрессия ALK в 50% случаев. Участки чередования в ДФ плотных коллагеновых и миксоматозных прослоек требуют дифференцировать ее с фибромиксоидной саркомой низкой степени злокачественности, для которой типичны отсутствие пучкового строения, экспрессия MUC4 и транслокация гена *FUS* [44].

Заключение

Различная частота рецидивирования ДФ в зависимости от локализации, вариативность молекулярно-генетических

паттернов, полярность мнений различных исследователей в отношении прогностической значимости молекулярно-генетических маркеров подтверждают гетерогенность форм ДФ и отсутствие возможного применения универсального прогностического маркера у всех пациентов с ДФ. На основании данных нашего исследования целесообразны разработка и внедрение в клиническую практику профилей риска пациента с ДФ, учитывающих локализацию ДФ, молекулярно-генетический статус пациента (на основании NGS), пол, возраст, данные анамнеза (в том числе семейного), наличие хирургического вмешательства в анамнезе и его объем. Мы предполагаем, что сочетание таких факторов, как забрюшинная форма ДФ, наличие мутации c.121A>G (p.Thr41Ala, rs121913412), женский пол, молодой возраст, могут служить основанием для определения пациента в неблагоприятный прогностический профиль течения ДФ.

Подобная классификация позволит выбрать риск-адаптированную тактику ведения пациентов, вошедших в ту или иную группу: раннее определение скорости роста опухоли для определения необходимости активного хирургического лечения или тактики Look and stay, назначение адъювантного лечения и оптимальный режим наблюдения. С целью валидации и модификации предложенного инструмента необходимо проведение дальнейших исследований с большими когортами пациентов.

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

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

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

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

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

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

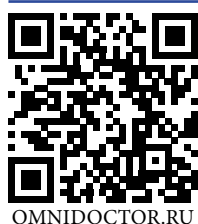
Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Новикова О.В. Половые гормоны в этиологии, патогенезе и лечении десмоидных фибром: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; с. 197-9 [Novikova OV. Polovye gormony v etiologii, patogeneze i lechenii desmoidnykh fibrom: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008; p. 197-9 (in Russian)].
- Хомяков В.М., Черемисов В.В., Чайка А.В., и др. Опыт хирургического лечения десмоидных фибром абдоминальной и интраабдоминальной локализации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;11:17-25 [Khomiakov VM, Cheremisov VV, Chaika AV, et al. Opyt khirurgicheskogo lecheniia desmoidnykh fibrom abdominal'noi i intraabdominal'noi lokalizatsii. *Khirurgiia. Zhurnal im. NI Pirogova*. 2014;11:17-25 (in Russian)].
- Fletcher CDM, Unni FM. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. *Cancer*. 2002;177:1365-76. DOI:10.1016/j.suronc.2004.03.001
- Colombo C, Belfiore A, Paielli N, et al. β -catenin in desmoid-type fibromatosis: deep insights into the role of T41A and S45F mutations on protein structure and gene expression. *Mol Oncol*. 2017;11:1495-507.
- Timbergen MJM, Colombo C, Renckens M, et al. The prognostic role of β -catenin mutations in desmoid-type fibromatosis undergoing resection only: a meta-analysis of individual patient data. *Ann Surg*. 2021;273(6):1094-101. DOI:10.1097/SLA.0000000000003698
- Abraham N, Nabawi AS. The challenging case of a primigravid Bedouin woman with a dormant neck nodule that grew explosively during her pregnancy. *J Surg Case Rep*. 2019;2019(3):rjz061. DOI:10.1093/jscr/rjz061
- Dalén BP, Geijer M, Kvist H, et al. Clinical and imaging observations of desmoid tumors left without treatment. *Acta Orthop*. 2006;77(6):932-7. DOI:10.1080/17453670610013259

8. Barbier O, Anract P, Pluot E, et al. Primary or recurring extra-abdominal desmoid fibromatosis: assessment of treatment by observation only. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010;96(8):884-9. DOI:10.1016/j.otsr.2010.07.007
9. Colombo C, Miceli R, Le Pécoux C, et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. *Eur J Cancer.* 2015;51(2):186-92. DOI:10.1016/j.ejca.2014.11.019
10. Будурова М.Д., Файнштейн И.А., Турупаев К.А., и др. Рецидивирующий десмоидный забрюшинный фиброматоз: клиническое наблюдение. *Современная Онкология.* 2020;22(4):125-9 [Budurova MD, Fainshtein IA, Turupaev KA, et al. Recurrent desmoid-type retroperitoneal fibromatosis: clinical observation. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):125-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200424
11. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S, et al. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise – a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur J Cancer.* 2015;51(2):127-36. DOI:10.1016/j.ejca.2014.11.005
12. Crago AM, Chmielecki J, Rosenberg M, et al. Near universal detection of alterations in CTNNB1 and Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing and genomic analysis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015;54(10):606-15. DOI:10.1002/gcc.22272
13. Kundu JK, Choi KY, Surh YJ. beta-Catenin-mediated signaling: a novel molecular target for chemoprevention with anti-inflammatory substances. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1765(1):14-24. DOI:10.1016/j.bbcan.2005.08.006
14. van Broekhoven DL, Verhoef C, Grünhagen DJ, et al. Prognostic value of CTNNB1 gene mutation in primary sporadic aggressive fibromatosis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1464-70. DOI:10.1245/s10434-014-4156-x
15. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer.* 2013;119(20):3696-702. DOI:10.1002/cncr.28271
16. Dömöt J, Salas S, Lacroix L, et al. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer.* 2010;102(6):1032-6. DOI:10.1038/sj.bjc.6605557
17. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol.* 2008;173(5):1518-27. DOI:10.2353/ajpath.2008.080475
18. Mullen JT, DeLaney TF, Rosenberg AE, et al. β -Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors. *Oncologist.* 2013;18(9):1043-9. DOI:10.1634/theoncologist.2012-0449
19. Romero S, Szafranska J, Cabrera E, et al. Role of tumor-associated macrophages and angiogenesis in desmoid-type fibromatosis. *Virchows Arch.* 2012;441(2):117-22. DOI:10.1007/s00428-012-1265-4
20. Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(6):1211-7. DOI:10.1007/s10147-015-0829-0
21. Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, et al. Characteristics of cultured desmoid cells with different CTNNB1 mutation status. *Cancer Med.* 2016;5(2):352-60. DOI:10.1002/cam4.582
22. Kasper B, Gruenewald V, Reichardt P, et al. Correlation of CTNNB1 Mutation Status with Progression Arrest Rate in RECIST Progressive Desmoid-Type Fibromatosis Treated with Imatinib: Translational Research Results from a Phase 2 Study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-01). *Ann Surg Oncol.* 2016;23(6):1924-7. DOI:10.1245/s10434-016-5132-4
23. Исаева А.В., Зима А.П., Шабалова И.П., и др. β -Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток. *Вестник РАМН.* 2015;70(4):475-83 [Isaeva AV, Zima AP, Shabalova IP, et al. β -Catenin: Structure, Function and Role in Malignant Transformation of Epithelial Cells. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(4):475-83 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70.i4.1415
24. Засадкевич Ю.М. Роль эпителиальных E- и P-кадгеринов в реализации внутриклеточных механизмов регуляции опухолевого роста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2015 [Zasadkevich Yu.M. Rol' epiteliial'nykh E- i P-kadgerinov v realizatsii vnutrikletochnykh mekhanizmov regulatsii opukhlevogo rosta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Yekaterinburg, 2015 (in Russian)].
25. Hayashida Y, Honda K, Idogawa M, et al. E-cadherin regulates the association between beta-catenin and actinin-4. *Cancer Res.* 2005;65(19):8836-45. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-0718
26. Gebert C, Hards J, Kersting C, et al. Expression of beta-catenin and p53 are prognostic factors in deep aggressive fibromatosis. *Histopathology.* 2007;50(4):491-7. DOI:10.1111/j.1365-2559.2007.02619.x
27. Jilong Y, Jian W, Xiaoyan Z, et al. Analysis of APC/beta-catenin genes mutations and Wnt signalling pathway in desmoid-type fibromatosis. *Pathology.* 2007;39(3):319-25. DOI:10.1080/00313020701329823
28. Lips DJ, Barker N, Clevers H, Hennipman A. The role of APC and beta-catenin in the aetiology of aggressive fibromatosis (desmoid tumors). *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(1):3-10. DOI:10.1016/j.ejso.2008.07.003
29. Denys H, Jadidizadeh A, Amini Nik S, et al. Identification of IGFBP-6 as a significantly downregulated gene by beta-catenin in desmoid tumors. *Oncogene.* 2004;23(3):654-64. DOI:10.1038/sj.onc.1207160
30. Carlson JW, Fletcher CD. Immunohistochemistry for beta-catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature. *Histopathology.* 2007;51(4):509-14. DOI:10.1111/j.1365-2559.2007.02794.x
31. Kim HS, Kim J, Nam KH, Kim WH. Clinical significance of midline expression in sporadic desmoid tumors. *Oncol Lett.* 2016;11(3):1677-84. DOI:10.3892/ol.2016.4129
32. Eastley N, McCulloch T, Esler C, et al. Extra-abdominal desmoid fibromatosis: A review of management, current guidance and unanswered questions. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(7):1071-83. DOI:10.1016/j.ejso.2016.02.012
33. Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, et al. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(10):1229-34. DOI:10.1097/DCR.0b013e318227e4e8
34. Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM, et al. Intra-abdominal fibromatosis. A pathologic analysis of 130 tumors with comparison of clinical subgroups. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(4):335-41.
35. Seoud M, Abbas J, Kaspar H, et al. Long-term survival following aggressive surgery and radiotherapy for pelvic fibromatosis. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(6):1112-4.
36. Enzo MV, Rastrelli M, Rossi CR, et al. The Wnt/ β -catenin pathway in human fibrotic-like diseases and its eligibility as a therapeutic target. *Mol Cell Ther.* 2015;3:1. DOI:10.1186/s40591-015-0038-2
37. Santi K, Ihalaainen H, Rönty M, et al. Estrogen receptor beta expression correlates with proliferation in desmoid tumors. *J Surg Oncol.* 2019;119(7):873-9. DOI:10.1002/jso.25407
38. Santos GA, Cunha IW, Rocha RM, et al. Evaluation of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta, progesterone receptor, and cKIT expression in desmoids tumors and their role in determining treatment options. *Biosci Trends.* 2010;4(1):25-30.
39. Leithner A, Gapp M, Radl R, et al. Immunohistochemical analysis of desmoid tumours. *J Clin Pathol.* 2005;58(11):1152-6.
40. Ishizuka M, Hatori M, Dohi O, et al. Expression profiles of sex steroid receptors in desmoid tumors. *Tohoku J Exp Med.* 2006;210(3):189-98. DOI:10.1620/tjem.210.189
41. Brautigam K, Lindner J, Budczies J, et al. PARP-1 expression as a prognostic factor in desmoid-type fibromatosis. *Ann Diagn Pathol.* 2020;44:151442. DOI:10.1016/j.anndiagpath.2019.151442
42. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell.* 2010;141(1):52-67. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.015
43. Colombo C, Foo WC, Whiting D, et al. FAP-related desmoid tumors: a series of 44 patients evaluated in a cancer referral center. *Histol Histopathol.* 2012;27:641-9.
44. Doyle LA, Hornick JL. Immunohistology of neoplasms of soft tissue and bone. In: Eds. DJ Dabbs. *Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications* (4th edition). Elsevier, 2014; p. 73-129.



Статья поступила в редакцию / The article received: 08.11.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Эффективная профилактика инфекции COVID-19 у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию (региональный анализ)

Ч.Х. Валиахметова^{✉1}, Э.И. Сираева², А.А. Измайлов²

¹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. Результаты нескольких многоцентровых анализов указывают на высокий риск тяжелого течения и летального исхода от инфекции COVID-19 у пациентов со сниженным иммунитетом, в том числе у онкологических. Эффективная профилактика – одна из базисных возможностей сохранить жизнь онкологическим пациентам в период пандемии. Дополнительная пассивная иммунизация комбинацией моноклональных антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 в клинических исследованиях показала значимое снижение риска тяжелого течения болезни и летального исхода, уменьшение частоты госпитализаций. Реальная клиническая практика показывает высокую эффективность данного подхода у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих иммуносупрессивную терапию.

Цель. Провести сравнительный анализ эффективности профилактики и тяжести течения COVID-19 у пациентов с солидными злокачественными опухолями, получающих противоопухолевую лекарственную терапию.

Материалы и методы. В анализ включили 100 вакцинированных пациентов от 22 до 84 лет с метастатическими или неоперабельными солидными опухолями, которые получали цитостатическую терапию в сочетании с таргетным препаратом или без такового. Медиана возраста – 56,5 года в 1-й группе и 57,7 во 2-й. В обеих группах 32 (64%) пациента – с раком молочной железы, 10 (20%) – с раком желудка, ободочной и прямой кишки, 2 (4%) – с раком легкого, 4 (8%) и 6 (12%) – с раком органов репродуктивной системы. Кроме того, в 1-ю группу включили по 1 пациенту с раком мочевого пузыря и головного мозга. Всем проводили противоопухолевую лекарственную терапию согласно клиническим рекомендациям в соответствии с локализацией.

Результаты. Медиана количества линий терапии в анамнезе в 1-й группе составила 2,2, во 2-й – 2,38. При анализе исходов в 1-й группе заболело 42% пациентов, во 2-й – 64%. Комбинация моноклональных антител тиксагевимаб по 150 мг + цилгавимаб по 150 мг позволила снизить частоту инфицирования COVID-19 в любой клинической форме в 1,5 раза, а частоту госпитализаций по этому поводу – в 1,3 раза. Пациенты в 1-й группе чаще переносили COVID-19 в легкой форме, во 2-й имели более высокий риск тяжелого течения. В 1-й группе вирусная пневмония развивалась в 1,6 раза реже, чем во 2-й. Общая смертность в 1-й группе – в 6,5 раза ниже, чем во 2-й. В 1-й группе смертей от COVID-19 не зафиксировано, во 2-й смертность составила 8% (n=4). Смертность от основного заболевания во 2-й группе – выше в 3,5 раза, риск умереть от прогрессирования злокачественной опухоли – выше на 50%. Кроме того, во 2-й группе в 15% случаев летальных исходов причиной стали заболевания сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Дополнительное введение Эвуселда вакцинированным пациентам значительно снижает бремя инфекции COVID-19 у лиц с солидными новообразованиями, которые получают противоопухолевую лекарственную терапию. Пациенты, получающие Эвуселд на любом этапе основного заболевания, реже болеют COVID-19, в том числе тяжелой формой, которая требует госпитализации в инфекционный стационар. Снижение общей смертности в группе, где применяли Эвуселд, свидетельствует о том, что COVID-19 влияет на общую выживаемость у онкологических пациентов. Эвуселд позволил снизить риск смерти у онкологических больных от любых причин: прогрессии злокачественной опухоли, инфекции COVID-19 и других сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: тиксагевимаб, цилгавимаб, рак молочной железы, профилактика, инфекция COVID-19, летальность, общая выживаемость

Для цитирования: Валиахметова Ч.Х., Сираева Э.И., Измайлов А.А. Эффективная профилактика инфекции COVID-19 у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию (региональный анализ). Современная Онкология. 2023;25(1):111–114.

DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202170

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Смертность от инфекции COVID-19 в России в 2021 г. возросла в сравнении с 2020 г., когда началась пандемия, заняв второе место в структуре причин смерти после заболеваний сердечно-сосудистой системы и опередив злокачественные новообразования (ЗНО) [1]. За 3 года пандемии бремя коронавирусной инфекции стало объектом изучения и анализа специалистами здравоохранения всего мира, работами которых продемонстрирован масштаб ее социальной и экономической значимости.

Результаты многоцентровых исследований [2–8] демонстрируют высокий риск тяжелого течения и летального исхода от инфекции COVID-19 у пациентов со сниженным иммунитетом: у онкологических больных, и в особенности у паци-

ентов с гемобластозами, получающих иммуносупрессивную терапию, у пациентов после трансплантации солидного органа или гемопозитических стволовых клеток [9–11]. Патогенетически обусловленное снижение иммунного ответа у онкологических пациентов, с одной стороны, и необходимость получать противоопухолевую иммуносупрессивную терапию – с другой, могут приводить к тяжелому течению инфекции COVID-19 и значимо уменьшать общую выживаемость, увеличивая риск летального исхода [9–11].

Появление специфических вакцин к S-белку вируса SARS-CoV-2 в конце 2020 г. дало надежду на преодоление рисков тяжелого течения и высокой летальности от COVID-19. Однако к концу 2021 г. несколько исследовательских групп на основании изучения уровней специфической защиты про-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Валиахметова Чулпан Хусаеновна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова». E-mail: chvali@bk.ru; ORCID: 0009-0000-7156-7280

Сираева Эльза Расилевна – врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД. E-mail: elsas11@mail.ru

Измайлов Адел Альбертович – д-р мед. наук, глав. врач ГАУЗ РКОД. E-mail: izmailov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8461-9243

[✉]Chulpan Kh. Valiakhmetova – Cand. Sci. (Med.), Kuvatov Republican Clinical Hospital. E-mail: chvali@bk.ru; ORCID: 0009-0000-7156-7280

Elsa R. Siraeva – Oncologist, Republican Clinical Oncology Center. E-mail: elsas11@mail.ru

Adel A. Izmailov – D. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center. E-mail: izmailov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8461-9243

Effective prevention of COVID-19 infection in cancer patients receiving antitumor drug therapy: a regional analysis

Chulpan Kh. Valiakhmetova^{✉1}, Elsa R. Siraeva², Adel A. Izmailov²

¹Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia;

²Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia

Abstract

Background. The results of several multicenter studies indicate a high risk of severe COVID-19 and fatal outcomes in immunocompromised patients, including those with cancer. Effective prevention is critical to saving cancer patients' lives during the pandemic. Additional passive immunization with a combination of monoclonal antibodies to the SARS-CoV-2 S protein in clinical studies showed a significant reduction in the risk of severe disease and death and a decrease in the frequency of hospitalizations. Real clinical practice shows the high efficiency of this approach in patients with oncological diseases receiving immunosuppressive therapy.

Aim. To perform a comparative analysis of prevention effectiveness and COVID-19 severity in patients with solid malignant tumors receiving antitumor drug therapy.

Materials and methods. The analysis included 100 vaccinated patients aged 22 to 84 with metastatic or inoperable solid tumors who received cytostatic therapy with or without a targeted agent. The median age was 56.5 years in Group 1 and 57.7 years in Group 2. In both groups, 32 (64%) patients had breast cancer, 10 (20%) had gastric, colon, and rectal cancers, 2 (4%) had lung cancer, 4 (8%), and 6 (12%) had reproductive cancers. In addition, Group 1 included 1 patient each with bladder and brain cancer. All were treated with antitumor drug therapy following clinical guidelines according to tumor localization.

Results. The median number of received treatment lines of patients in Group 1 was 2.2, and 2.38 in Group 2. In Group 1, 42% of patients got infected, and 64% in Group 2. The combination of tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg monoclonal antibodies reduced the incidence of COVID-19 infection in any clinical form by 1.5-fold and hospitalizations by 1.3-fold. In Group 1, the rate of mild COVID-19 was higher; in Group 2, a higher risk of severe course was observed. In Group 1, viral pneumonia was 1.6-fold less common than in Group 2. Overall mortality in Group 1 was 6.5-fold lower than in Group 2. In Group 1, no COVID-19-related deaths were registered; in Group 2, the mortality rate was 8% (n=4). Mortality related to underlying disease in Group 2 was 3.5 times higher, and the risk of dying from the malignant tumor progression was 50% higher. In addition, in Group 2, 15% of deaths were related to cardiovascular diseases.

Conclusion. Adding Evusheld to vaccinated patients significantly reduces the burden of COVID-19 infection in individuals with solid neoplasms who are receiving antitumor drug therapy. Patients receiving Evusheld at any stage of the underlying disease are less likely to have COVID-19, including severe infection, which requires hospitalization in an infectious hospital. The reduction in overall mortality in the Evusheld group suggests that COVID-19 affects overall survival in cancer patients. Evusheld reduced the risk of death in cancer patients from any causes: the progression of malignant tumors, COVID-19 infection, and other comorbidities.

Keywords: tixagevimab, cilgavimab, breast cancer, prevention, COVID-19 infection, mortality, overall survival

For citation: Valiakhmetova ChKh, Siraeva ER, Izmailov AA. Effective prevention of COVID-19 infection in cancer patients receiving antitumor drug therapy: a regional analysis. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):111–114. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202170

тив инфекции COVID-19 показали, что у пациентов с указанными заболеваниями и состояниями значимо снижен иммунологический ответ на активную иммунизацию, отмечена недостаточная продукция специфических антител, не обеспечивающая желаемого уровня защиты [12, 13]. Медицинское сообщество пришло к пониманию, что стандартной вакцинации этим группам пациентов недостаточно, им требуются дополнительные меры защиты [14], разработка и быстрое внедрение которых стали новой важной задачей иммунологов.

Эффективная профилактика инфекции COVID-19 – одна из базисных возможностей сохранить жизнь онкологическим пациентам в период пандемии. Дополнительная пассивная иммунизация показала высокую эффективность у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию [15]. Эффективность комбинации моноклональных антител (МКА) к S-белку вируса SARS-CoV-2 для профилактики и лечения COVID-19 показана в клинических исследованиях [16, 17]. МКА длительного действия в 2022 г. включены в национальные клинические рекомендации, где для комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб прописано два показания: доконтактная профилактика COVID-19 и лечение в первые 7 дней после появления симптомов заболевания [10]. Клиническая практика показывает высокую эффективность данного подхода у пациентов с высоким риском тяжелого течения и летального исхода от инфекции COVID-19.

Цель работы – провести сравнительный анализ эффективности профилактики COVID-19 у 2 групп пациентов с солидными злокачественными опухолями, которые получают противоопухолевую лекарственную терапию: 1-я – со стандартной активной иммунизацией – вакцинацией; 2-я – со стандартной вакцинацией в сочетании с комбинацией вируснейтрализующих антител. Провести сравнительный анализ тяжести течения инфекции COVID-19 у этих групп пациентов.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 100 пациентов с солидными злокачественными опухолями, которые получали противоопухолевую лекарственную терапию в условиях круглосуточного стационара ГАУЗ РКОД по поводу распространенного метастатического или неоперабельного процесса в период терапии с 01.04.2022 по 01.12.2022. Пациенты распределены в две группы по 50 человек, сопоставимые по половому и возрастному составу, фазе заболевания, количеству линий терапии и рецидивов в анамнезе, а также первичной локализации опухоли. В анализ включали только тех, кто получил российскую вакцину Гам-Ковид-Вак (Спутник V, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»).

В 1-й группе в целях доконтактной профилактики COVID-19 дополнительно к вакцине Спутник V в установленные инструкцией сроки введены два рекомбинантных МКА – тиксагевимаб по 150 мг + цилгавимаб по 150 мг внутримышечно. Во 2-й группе пациентам проводили профилактику только вакциной Спутник V. В обеих группах проанализированы частота инфекции, вирусных пневмоний, идентифицированных и неидентифицированных как инфекция COVID-19, количество госпитализаций в стационар по поводу инфекции, общая летальность. В электронной региональной медицинской информационной аналитической системе фиксировались факты положительных тестов на SARS-CoV-2, симптомов острых респираторных заболеваний, частота пневмоний, госпитализаций по поводу вирусных пневмоний, общая летальность за 12 мес.

Результаты

В табл. 1 представлена характеристика групп по возрасту, полу, характеру заболевания, количеству линий терапии и рецидивов в анамнезе.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в анализ Table 1. Characteristics of patients included in the analysis		
Критерий	1-я группа (Эвушелд)	2-я группа
Количество пациентов, абс.	50	50
Медиана возраста, лет	56,5	57,7
Соотношение по полу, м/ж	1:3,5 (11/39)	1:4,5 (9/41)
Первичные/рецидивы	1:1,6 (19/31)	1:1,5 (20/30)
Медиана количества линий терапии	2,2	2,38

Таблица 2. Исходы у пациентов за 8 мес Table 2. Outcomes in patients at 8 months		
Исход	1-я группа (Эвушелд), абс. (%)	2-я группа, абс. (%)
COVID-19	21 (42)	32 (64)
Клиника острых респираторных заболеваний	10 (20)	14 (28)
Вирусная пневмония	11 (22)	18 (36)
Общая летальность	2 (4)	13 (26)
Госпитализация по поводу инфекции	11 (22)	18 (28)

Таблица 3. Причины смерти Table 3. Causes of death		
Причина	1-я группа (Эвушелд), абс. (%)	2-я группа, абс. (%)
COVID-19	0	4 (30,8)
Основное заболевание	2 (100)	7 (53,8)
Другое	0	2 (15,4)
Всего	2 (4 из 50)	13 (26 из 50)

Сбалансированность групп по соотношению нозологий представлена на рис. 1.

Таким образом, в анализ включили 100 вакцинированных пациентов от 22 до 84 лет с метастатическими или неоперабельными солидными опухолями, которые получали цитостатическую терапию в сочетании с таргетным препаратом или без такового. Медиана возраста составила 56,5 года в 1-й группе и 57,7 во 2-й. Среди включенных пациентов – 20 мужчин и 80 женщин, соотношение в группах – 1:3,5 и 1:4,5 соответственно. В обеих группах 32 (64%) человека – с раком молочной железы, 10 (20%) – с раком желудка, ободочной и прямой кишки, 2 (4) – с раком легкого, 4 (8%) и 6 (12%) – с раком органов репродуктивной системы. Кроме того, в 1-ю группу включили по 1 пациенту с раком мочевого пузыря и головного мозга.

Всем участникам исследования проводили противоопухолевую лекарственную терапию согласно клиническим рекомендациям в соответствии с локализацией. В анамнезе у пациентов – от 1 до 11 линий противоопухолевой лекарственной терапии. Медиана количества линий терапии в анамнезе в 1-й группе составила 2,2, во 2-й – 2,38. Цитостатический агент в режиме противоопухолевой лекарственной терапии на момент включения в анализ присутствовал не у всех. Режим с включением только цитостатиков получали 14 (28%) пациентов в 1-й группе и 18 (36%) – во 2-й; комбинацию цитостатиков и таргетного препарата – 27 (54%) и 14 (28%) пациентов соответственно; иммуноконъюгаты – 7 (14%) и 10 (20%) соответственно. Только таргетное воздействие получали 2 (4%) пациента в 1-й группе и 8 (16%) во 2-й. Данные, полученные при анализе исходов, связанных с инфекцией COVID-19, представлены в табл. 2.

Всего коронавирусом в клинически значимой форме, потребовавшей обращения к врачу, обследования и лечения, заболели 24 (24%) пациента. В 1-й группе – 42%, во 2-й – 64%. Комбинация МКА тиксагевимаб по 150 мг + цилгавимаб по



150 мг позволила снизить частоту инфицирования COVID-19 в объективной клинической форме – в 1,5 раза, частоту госпитализаций по поводу инфекции – в 1,3 раза. Пациенты в 1-й группе чаще переносили COVID-19 в легкой форме, шансы на это у них были выше. Пациенты во 2-й группе имели более высокий риск тяжелого течения. В группе с применением комбинации МКА тиксагевимаб по 150 мг + цилгавимаб по 150 мг вирусная пневмония развивалась в 1,6 раза реже.

Таким образом, дополнительное введение препарата Эвушелд (тиксагевимаб/цилгавимаб) вакцинированным пациентам значительно снижает бремя инфекции COVID-19 у пациентов с солидными новообразованиями, которые получают противоопухолевую лекарственную терапию в условиях круглосуточного стационара. Лица, получившие Эвушелд на любом этапе основного заболевания, реже заболевают инфекцией COVID-19, в том числе тяжелой формой, требующей госпитализации в инфекционный стационар. Смертность в 1-й группе была в 6,5 раза ниже – это свидетельствует о том, что инфекция COVID-19 влияет на общую выживаемость у онкологических пациентов. Причины смерти пациентов представлены в табл. 3.

В 1-й группе смертность по причине COVID-19 не зафиксирована, во 2-й, где не применяли Эвушелд, она составила 8% (n=4). COVID-19 стал причиной смерти в каждом третьем случае летального исхода. Таким образом, дополнительные меры профилактики снизили риск смерти от COVID-19. Смертность от основного заболевания во 2-й группе оказалась выше в 3,5 раза, риск умереть от прогрессирования злокачественной опухоли – выше на 50%. Кроме того, во 2-й группе в 15% случаев летальных исходов причиной стали заболевания сердечно-сосудистой системы.

Результаты анализа указывают на то, что во 2-й группе общая выживаемость у пациентов ниже, чем в 1-й, течение основного заболевания имеет худшие исходы как по причине прогрессирования, так и из-за риска умереть от сопутствующей патологии. Даже легкое течение коронавирусной инфекции усугубляет снижение иммунитета у пациента, заставляет откладывать специальное лечение, а возможно, и влияет на генетический аппарат опухолевых клеток, повышая их невосприимчивость. Механизмы отрицательного влияния инфекции COVID-19 на исходы у пациентов с ЗНО требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Комбинация МКА тиксагевимаб по 150 мг + цилгавимаб по 150 мг у пациентов, которым проводили противоопухолевую лекарственную терапию по поводу ЗНО, позволила значительно улучшить исходы, снизив заболеваемость и облегчив течение COVID-19. Данная комбинация позволяет снизить частоту тяжелого течения COVID-19 с необходимостью госпитализации, предупреждает летальность от коронавируса, положительно влияет на общую выживаемость пациентов с солидными опухолями. Комбинация МКА может быть рекомендована к широкому внедрению в онкологическую практику для доконтактной профилактики и в первые 7 дней появления симптомов COVID-19.

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

- Haidar G, Mellors JW. Improving the Outcomes of Immunocompromised Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):e1397-401. DOI:10.1093/cid/ciab397
- Centers for Disease Control and Prevention. Weekly updates by select demographic and geographic characteristics. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/100078>. Accessed: 08.12.2022.
- Fox L, Monroy-Iglesias MJ, Aggarwal A, et al. Association between COVID-19 burden and delays to diagnosis and treatment of cancer patients in England. *J Cancer Policy*. 2022;31:100316. DOI:10.1016/j.jcpo.2021.100316
- Gasmi A, Peana M, Pivina L, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol*. 2021;224:108651. DOI:10.1016/j.clim.2020.108651
- Ziemba R, Campbell KN, Yang TH, et al. Excess Death Estimates in Patients with End-Stage Renal Disease – United States, February–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(22):825-9. DOI:10.15585/mmwr.mm7022e2
- Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136(25):2881-92. DOI:10.1182/blood.2020008824
- Fisher AM, Schlauch D, Mulloy M, et al. Outcomes of COVID-19 in hospitalized solid organ transplant recipients compared to a matched cohort of non-transplant patients at a national healthcare system in the United States. *Clin Transplant*. 2021;35(4):e14216. DOI:10.1111/ctr.14216
- Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19. Под ред. акад. РАН И.В. Поддубной. М.: Экон-Информ, 2022 [Vedenie pacientov onkogematologicheskogo profilya v period pandemii COVID-19. Pod red. akad. RAN IV Poddubnoj. Moscow: Ekon-Inform, 2022 (in Russian)].
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 от 14.12.2022. Режим доступа: <https://edu.rosminzdrav.ru/covid-190-for-all/>. Ссылка активна на 08.12.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 17 ot 14.12.2022. Available at: <https://edu.rosminzdrav.ru/covid-190-for-all/>. Accessed: 08.12.2022 (in Russian)].
- Злокачественные новообразования в России в 2021 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, 2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smernost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shahzadovoj. Moscow: MNI OI im. PA Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Вторичные иммунодефициты в онкогематологии. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. М.: Экон-Информ, 2019 [Poddubnaya IV, Babicheva LG. Vtorichnye immunodeficiency v onkogematologii. FGBOU DPO «Rossijskaya medicinskaya akademiya nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniya» MZ RF. Moscow: Ekon-Inform, 2019 (in Russian)].
- Tran S, Truong TH, Narendran A. Evaluation of COVID-19 vaccine response in patients with cancer: An interim analysis. *Eur J Cancer*. 2021;159:259-74. DOI:10.1016/j.ejca.2021.10.013
- Palich R, Veyri M, Marot S, et al. Weak immunogenicity after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in treated cancer patients. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1051-3. DOI:10.1016/j.annonc.2021.04.020
- National Comprehensive Cancer Network. COVID-19 Resources. Available at: [NCCN.org/covid-19](https://www.nccn.org/covid-19). Accessed: 08.12.2022.
- Al-Obaidi MM, Gungor AB, Kurtin SE, et al. The Prevention of COVID-19 in High-Risk Patients Using Tixagevimab–Cilgavimab (Evusheld): Real-World Experience at a Large Academic Center. *Am J Med*. 2023;136(1):96-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2022.08.019
- Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:2188-200. DOI:10.1056/NEJMoa2116620
- Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):985-96. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00180-1



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики

К.В. Сапожников^{✉1}, И.В. Сорокина², А.В. Гусев³, Н.А. Саблева¹, В.Д. Соколова¹, Д.Г. Толкачева¹, А.М. Березина¹

¹ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия;

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

³ООО «К-Скай», Петрозаводск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние профилактики фебрильной нейтропении (ФН) препаратами класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) у онкологических пациентов в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Мы провели статистическую обработку обезличенных медицинских карт, собранных в платформе Webiomed. Перед обработкой карты валидированы клиническими экспертами. Электронные записи извлекались по двум принципам: упоминание D70 в диагнозе или упоминание схемы химиотерапии с высоким риском развития ФН ($\geq 20\%$), требующей назначения первичной профилактики нейтропении. Таким образом нами получено два набора данных, включавших 47 085 (590 пациентов) и 30 523 (398 пациентов) записей соответственно.

Результаты. По результатам анализа выявлены наиболее распространенные факторы риска развития ФН: высоко гематологически токсичные схемы химиотерапии и пожилой возраст – в среднем 50% во взрослой популяции. В обоих наборах данных число пациентов женского пола преобладало над мужским (63,7% – в 1-м, 91,2% – во 2-м). Наиболее часто встречающейся локализацией рака была молочная железа. Реже встречались рак шейки матки, рак органов пищеварения и рак легкого. Несмотря на наличие показаний к проведению первичной профилактики ФН, как с точки зрения безопасности, так и с точки зрения важности поддержания запланированной дозоинтенсивности, частота ее встречаемости не превышала 18,3% в 1-м массиве данных, 2,3% – во 2-м. Среди пациентов, получивших корректную первичную профилактику, не зарегистрировано ни одного случая ФН или нежелательных явлений, связанных с приемом Г-КСФ.

Заключение. Выявлен ряд проблемных вопросов, связанных с назначением препаратов Г-КСФ онкологическим больным. Нами выявлена недостаточная обеспеченность пациентов первичной профилактикой ФН, что негативно влияет на показатели выживаемости и снижает приверженность противоопухолевой терапии. Данные реальной клинической практики могут послужить инструментом наглядной демонстрации эффективности и безопасности первичной профилактики ФН в схемах цитотоксической химиотерапии.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, профилактика фебрильной нейтропении, RWE, RWD, Г-КСФ

Для цитирования: Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В., Саблева Н.А., Соколова В.Д., Толкачева Д.Г., Березина А.М. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. Современная Онкология. 2023;25(1):115–122. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202138

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Развитие дозолимитирующей токсичности, в том числе миелотоксичности, может накладывать значительные ограничения на проведение цитостатической терапии злокачественных новообразований (ЗНО). Нейтропения, как наиболее частое и опасное проявление миелотоксического воздействия, ассоциирована с высоким риском развития фебрильной нейтропении (ФН) и инфекционных осложнений. ФН – жизнеугрожающее состояние, требующее неотложной медицинской помощи. К последствиям ФН относятся дополнительные экономические затраты на госпитализацию и проведение антибактериальной терапии (более 90 и 100% пациентов соответственно), отсрочку очередного курса лечения (100% пациентов), необходимость снижения оптимальной дозы химиотерапевтических препаратов (100% пациентов), а также риск развития тяжелой

инфекционной патологии и смерти: 30 и 15% соответственно [1–4]. Такие пациенты нуждаются в немедленной госпитализации и проведении эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия [5]. С изобретением рекомбинантных форм человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора терапия нейтропении претерпела значительные изменения. Применение препаратов класса Г-КСФ позволяет достоверно снижать частоту ФН, длительность нейтропении, частоту госпитализаций у пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию.

Метаанализ 61 клинического исследования с участием 10 тыс. пациентов со солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями выявил достоверные преимущества в общей выживаемости на фоне снижения смерт-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сапожников Кирилл Викторович – канд. мед. наук, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. E-mail: marinheira@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2476-7666

Сорокина Ирина Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логанова». E-mail: ORCID: 0000-0002-9404-3698

Гусев Александр Владимирович – директор по развитию Webiomed ООО «К-Скай». ORCID: 0000-0002-7380-8460

Саблева Наталья Александровна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-5809-9221

[✉]Kirill V. Sapozhnikov – Cand. Sci. (Med.), Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. E-mail: marinheira@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2476-7666

Irina V. Sorokina – Cand. Sci. (Biol.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-9404-3698

Aleksandr V. Gusev – Director, K-SkAI LLC. ORCID: 0000-0002-7380-8460

Natalia A. Sableva – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-5809-9221

Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data

Kirill V. Sapozhnikov^{✉1}, Irina V. Sorokina², Aleksandr V. Gusev³, Natalia A. Sableva¹, Valeriia D. Sokolova¹, Daria G. Tolkacheva¹, Anna M. Berezina¹

¹Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³K-SkAI LLC, Petrozavodsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the effect of febrile neutropenia (FN) prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) in real-world cancer patients.

Materials and methods. We conducted a statistical analysis of anonymized medical records collected in the Webiomed platform. Before analysis, the cards were validated by clinical experts. Electronic records were extracted according to two principles: mentioning D70 in the diagnosis or mentioning a chemotherapy regimen associated with a high risk of FN ($\geq 20\%$), requiring the primary prevention of neutropenia. Thus, we obtained two datasets comprising 47,085 (590 patients) and 30,523 (398 patients) records, respectively.

Results. Based on the analysis results, the most common risk factors for FN development were highly hematologically toxic chemotherapy regimens and elderly age – about 50% in the adult population. In both datasets, the number of female patients prevailed (63.7% in dataset 1, 91.2% in dataset 2), so the most common was breast cancer. Less common were cervical cancer, digestive cancer, and lung cancer. Despite the indications for primary prevention of FN, for safety and importance of achieving the planned dose intensity, it was administered in 18.3% of patients in dataset 1 and 2.3% in dataset 2. No FN or G-CSF-related adverse events were reported in patients who received adequate primary prevention.

Conclusion. Some issues related to G-CSF administration in cancer patients were identified. We identified the insufficient provision of patients with primary prevention of FN, which negatively affects survival rates and reduces adherence to antitumor therapy. Real-world data demonstrate the efficacy and safety of FN prevention and planned dose intensity maintenance in cytotoxic therapy regimens.

Keywords: febrile neutropenia, febrile neutropenia prevention, RWE, RWD, G-CSF

For citation: Sapozhnikov KV, Sorokina IV, Gusev AV, Sableva NA, Sokolova VD, Tolkacheva DG, Berezina AM. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):115–122. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202138

ности в группе больных, получающих терапию Г-КСФ, по сравнению с группой без профилактики Г-КСФ: во всей популяции наблюдалось снижение риска смерти на 14% (относительный риск – ОР 0,861, 95% доверительный интервал – ДИ, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов со злокачественными лимфомами снижение риска смерти составило 17% (ОР 0,830, 95% ДИ, $p = 0,001$) [6].

В метаанализе 17 рандомизированных клинических исследований с участием 3493 пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями доказано, что применение Г-КСФ на фоне миелосупрессивной терапии снижает риски ранней смерти и смерти от инфекционных осложнений на 40% (ОР 0,599, 95% ДИ, $p = 0,002$) и 45% (ОР 0,552, 95% ДИ, $p = 0,018$) соответственно [7].

На сегодняшний день в отдельных клинических ситуациях препараты класса Г-КСФ являются неотъемлемым компонентом лечебного режима, что особенно характерно для пациентов с ранним раком молочной железы (РМЖ), пациентов с герминогенными опухолями, саркомами, пожилых пациентов, а также при режимах терапии, дозоинтенсивность которых значимо влияет на выживаемость [8–15].

В условиях трансформации системы здравоохранения все большее внимание уделяется ценностно-ориентированному подходу; границы между моментом регистрации, возмещением затрат и доступностью технологий для пациентов становятся все менее четкими, и для оценки инновационных терапевтических решений недостаточно традиционных ран-

доминированных клинических исследований [16–18]. Поэтому регуляторные агентства, агентства по оценке технологий здравоохранения во всем мире проявляют все большую готовность принимать данные и доказательства реальной клинической практики (РКП) для рассмотрения и учета действенности новых терапевтических подходов. В 2021 г. в России проведены симпозиумы «RWD/RWE (real world data/real world evidence) в аспекте цифровизации здравоохранения», «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики сегодня и завтра» [17, 19], на которых подчеркнута необходимость развития отечественных систем сбора и хранения RWD и их активного использования для мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Цель исследования – изучение данных РКП по оценке доли пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих миелосупрессивные режимы терапии и нуждающихся в профилактике ФН, и доли пациентов, ее получивших.

Материалы и методы

Материалом исследования стали обезличенные электронные медицинские карты (ЭМК) 5 984 201 пациента, накопленные в платформе прогнозной аналитики Webiomed в период с 01.05.2020 по 25.07.2022.

Последовательность извлечения и подготовки данных РКП на основании ЭМК наглядно представлена на рис. 1.

Для сбора данных компанией «К-Скай», являющейся разработчиком платформы Webiomed, подписаны соглашения

Информация об авторах / Information about the authors

Соколова Валерия Дмитриевна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. E-mail: vdsokolova94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7335-4852

Толкачева Дарья Георгиевна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-6314-4218

Березина Анна Михайловна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0009-0007-9140-8747

Valeriia D. Sokolova – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. E-mail: vdsokolova94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7335-4852

Daria G. Tolkacheva – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-6314-4218

Anna M. Berezina – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0009-0007-9140-8747

Рис. 1. Последовательность извлечения и подготовки данных РКП на основании ЭМК.
Fig. 1. Procedure of extraction and preparation of real-world data based from electronic medical records.

Накопление медицинских записей в системах ЭМК	Централизованный сбор сырых данных из ЭМК	Извлечение признаков	Формирование цифрового профиля пациента	Формирование наборов данных
- Ведение медицинскими работниками ЭМК - Соблюдение требований нормативно-правовых актов по ведению ЭМК/электронного документооборота - Обезличивание записей ЭМК - Отправка обезличенных данных в платформу Webiomed	- Прием данных от источников (ЭМК) - Соединение данных вокруг одного пациента - Выявление и исключение ошибочных записей, дублей	Извлечение признаков из неструктурированных текстовых записей с помощью технологий искусственного интеллекта	- Компоновка данных в эпизоды лечения - Расчет дополнительных признаков - Форматно-логический контроль данных - Проверка целостности и непротиворечивости данных	- Отбор пациентов по критериям запроса - Формирование файлов наборов данных

с соответствующими операторами персональных медицинских данных на их обезличивание на стороне оператора и загрузку результатов в платформу Webiomed, в том числе для научно-исследовательских целей. Подписание информированных добровольных согласий на сбор и обработку данных по условиям соглашения обеспечивалось операторами персональных медицинских данных. За время исследования обезличенные ЭМК для платформы предоставили 129 медицинских организаций из 14 субъектов Российской Федерации.

Информация загружалась в платформу Webiomed в виде структурированных электронных медицинских документов (СЭМД), состав объектов и способы кодирования которых были основаны на стеке стандартов HL7, в том числе на стандарте CDA (Clinical Document Architecture – архитектура клинического документа).

Несмотря на использование термина «структурированные», вся клиническая информация в принимаемых для анализа СЭМД была представлена в неструктурированном виде, чаще всего в виде простых текстовых полей. Всего в платформу было загружено 157 419 336 СЭМД.

Для получения из текстовых полей СЭМД пригодных для анализа данных использованы различные технологии извлечения данных, в том числе NLP (natural language processing). На момент исследования платформа поддерживала автоматическое извлечение 2773 категориальных и количественных признаков, включая числовые и бинарные признаки.

Таким образом, после получения обезличенной ЭМК платформа автоматически анализировала находящиеся в ней СЭМД, извлекала из неструктурированных полей данные, производила объединение различных эпизодов обращения пациентов за медицинской помощью в единый цифровой профиль пациента и очищала полученные данные с помощью алгоритмов форматно-логического контроля.

Сформированные цифровые профили пациентов сохранялись в нормированной базе данных, поддерживающей язык запросов SQL, что обеспечивало возможность формировать структурированные наборы данных РКП по определенным критериям. Полученные результаты до анализа были валидированы клиническими экспертами.

Исследуемая популяция для анализа

Наборы данных были извлечены из СЭМД по двум принципам: упоминание D70 в диагнозе или упоминание схемы химиотерапии с высоким риском развития ФН ($\geq 20\%$), требующей назначения первичной профилактики нейтропении согласно российским и международным клиническим рекомендациям [20, 21]. Таким образом нами получено два варианта набора данных.

Первый вариант набора данных (МД) – группа пациентов с солидными опухолями, у которых на фоне приема терапии установлен диагноз D70.

Критерии включения участников исследования: коды МКБ: D70, R50, A41.9, A49.9 и/или диагноз «нейтропения».

Второй МД (далее – группа высокого риска ФН).

Критерии включения участников исследования:

1. Код МКБ: C00–C97.

2. Зафиксировано применение как минимум одной схемы терапии высокого риска развития ФН ($>20\%$):

1) sh0075, или sh074, или sh0937, или DCF, или доцетаксел + фторурацил + цисплатин;

2) sh129, или sh628, или FOLFIRINOX, или фолинат кальция + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан;

3) sh0058, или sh1056, или sh0990, или sh0991, или AC, или доксорубин + циклофосфамид, или эпирубицин + циклофосфамид;

4) sh0995, или sh0700, или sh502, или AC+P, или доксорубин + циклофосфамид + паклитаксел;

5) sh0072, или sh1054, или sh1055, или DC, или доцетаксел + циклофосфамид;

6) sh0996, или sh1052, или sh1053, или DC + трастузумаб, или доцетаксел + циклофосфамид + трастузумаб;

7) sh0149, или sh1059, или sh1060, или AC+P + трастузумаб, или доксорубин + циклофосфамид + паклитаксел + трастузумаб;

8) sh574, или sh270, или sh0673, или sh0673.2, или sh673.1, или DCH + пертузумаб, или доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб;

9) sh0066, или sh1057, или sh1058, или AC+P + карбоплатин, или доксорубин + циклофосфамид + паклитаксел + карбоплатин;

10) sh058, или sh0999, или sh0997, или sh0998, или DCH, или доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб.

Статистическая обработка данных проведена при помощи R 4.2.1 и Python 3.9 в среде R-Studio 2022.07.2.

Количественные данные и частоты представлены в виде X [95% ДИ-; 95% ДИ+] и n ; p [95% ДИ-; 95% ДИ+], где X – среднее значение; n , p – число и процент пациентов с наличием признака; [95% ДИ-; 95% ДИ+] – нижняя и верхняя границы 95% ДИ (с коррекцией по Агрести–Коулу для частот).

Поиск связи между дихотомическими переменными проведен при помощи точного критерия Фишера, оценка ее силы – критерия ϕ – в градациях по Чеддоку.

Пороговый p -уровень значимости принят за 0,05. Также обращалось внимание на статистические тенденции: $0,05 < p < 0,1$.

Результаты

Суммарная популяция для анализа включила данные 988 пациентов, соответствующих критериям включения: 1-й МД – 47 085 медицинских записей из ЭМК 590 пациентов с 62 случаями идентифицированной схемы терапии с сопутствующим диагнозом D70; 2-й МД – 30 523 медицинские записи из ЭМК 398 пациентов с 396 случаями проанализированной схемы терапии высокого риска развития ФН.

Оба набора данных содержали информацию о географии распределения пациентов-участников, их гендерном составе, диагнозе, назначенной схеме цитотоксической терапии с указанием доз препаратов и продолжительности их применения, используемых или нет средствах, назначенных с целью профилактики ФН.

Сведения о факте выявления ФН присутствовали только в 1-м МД.

География случаев для 1-го МД представлена Кировской областью, Ямало-Ненецким автономным округом, Республикой Карелией, Республикой Саха (Якутией), Республикой Бурятия, Алтайским краем, Челябинской областью, Республикой Хакасия для 1-го МД; Кировской и Челябинской областями – для пациентов, которые получали схемы высокого риска развития ФН (2-й МД). Следует отметить, что в более чем 90% случаев пациенты 1-го МД были из Кировской области.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов-участников
Table 1. Demographic characteristics of studied patients

Характеристики	1-й МД (пациенты с ЗНО и диагнозом D70)	2-й МД (пациенты с солидными опухолями, получавшие схемы высокого риска развития ФН)
Всего случаев, из них была определена схема химиотерапии	590/62	398/396
Возраст, лет	56,6 [55,3; 57,9]	58,0 [56,9; 59,0]
18–44	79; 13,4 [10,9; 16,4]	50; 12,6 [9,6; 16,2]
45–59	181; 30,7 [27,1; 34,5]	150; 37,7 [33,1; 42,5]
60–74	267; 45,3 [41,3; 49,3]	189; 47,5 [42,6; 52,4]
75 и старше	40; 6,8 [5,0; 9,1]	8; 2,0 [1,0; 4,0]
Женщины	376; 63,7 [59,8; 67,5]	363; 91,2 [88,0; 93,6]

Примечание. Количественные данные приведены в виде средней величины и 95%-го ДИ; качественные – в виде абсолютного числа, доли, % и ее 95% ДИ.

Таблица 2. Сведения о профилактике ФН у пациентов обоих МД
Table 2. Febrile neutropenia (FN) prevention in patients of both DS

Данные по профилактике нейтропении	1-й МД (пациенты с ЗНО и диагнозом D70)	2-й МД (пациенты с солидными опухолями, получавшие схемы высокого риска развития ФН)
Была профилактика	120; 20,3 [17,3; 23,8]	43; 10,8 [8,1; 14,3]
Первичная профилактика	22; 18,3 [12,4; 26,3]	1; 2,3 [0,0; 13,2]
Вторичная профилактика	22; 0,0 [0,0; 3,7]	1; 0,0 [0,0; 9,8]
Профилактика на последнем курсе	98; 81,7 [73,7; 87,6]	42; 97,7 [86,8; 100,0]
Препараты класса Г-КСФ		
Филграстим	118; 20,0 [17,0; 23,4]	33; 8,3 [6,0; 11,5]
Пэгфилграстим	0; 0,0 [0,0; 0,8]	0; 0,0 [0,0; 1,2]
Эмпэгфилграстим	5; 0,8 [0,3; 2,0]	12; 3,0 [1,7; 5,3]
Ленограстим	1; 0,2 [0,0; 1,1]	0; 0,0 [0,0; 1,2]
Молграстим	0; 0,0 [0,0; 0,8]	0; 0,0 [0,0; 1,2]

Примечание. Данные приведены в виде абсолютного числа, доли (%) и ее 95 ДИ.

По данным анализа демографических характеристик (табл. 1) и локализаций ЗНО (рис. 2, 3) нами установлено, что в обоих МД преобладали пациенты женского пола (63,7 и 91,2% соответственно). Закономерно, наиболее распространенной нозологией был РМЖ: 12 705 (27%) случаев в 1-м МД и 26 858 (88%) случаев во 2-м МД. На 2-м месте были онкогинекологические опухоли: 9790 (20,8%) случаев в 1-м МД. Опухоли органов пищеварения и дыхания заняли 3 и 4-е места соответственно.

В подавляющем большинстве случаев обоих МД (рис. 4, 5) пациенты получали схему химиотерапии, включающую доксорубин/эпирубин и циклофосфамид: 23 (57,5%) и 75 (56,4%) случаев для 1 и 2-го МД соответственно. Следующей по частоте назначения была схема DCH (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) ± пертузумаб: 4/2 (10%/5%) и 14/13 (10,5%/9,8%) соответственно для 1 и 2-го МД. Третьей по частоте встречаемости была схема FOLFOXIRI (фторурацил, оксалиплатин, иринотекан) – 13 (9,8%) случаев для 2-го МД.

Несмотря на то что все указанные схемы цитотоксической терапии являлись высокотоксичными и имели высокий риск развития ФН [20, 21], препараты класса Г-КСФ назначались только в 1/3 случаев: 21% – для 1-го МД и 11,3% – для пациентов, которые получали схемы терапии высокого ри-

Рис. 2. Распределение пациентов по локализациям ЗНО в 1-м МД, %.
Fig. 2. Distribution of patients by malignant neoplasm (MN) location in the dataset (DS) 1, %.



Рис. 3. Распределение пациентов по локализациям ЗНО во 2-м МД, %.
Fig. 3. Distribution of patients by MN localizations in the DS 2, %.



Рис. 4. Распределение пациентов по схемам цитотоксической терапии в 1-м МД, %.
Fig. 4. Distribution of patients by cytotoxic therapy regimens in DS 1, %.

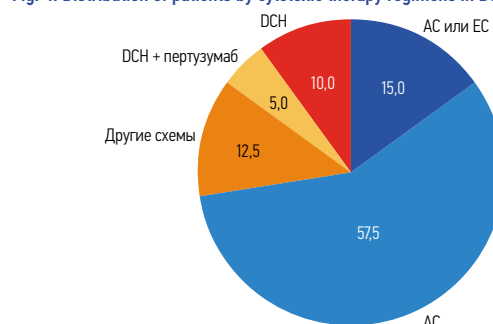
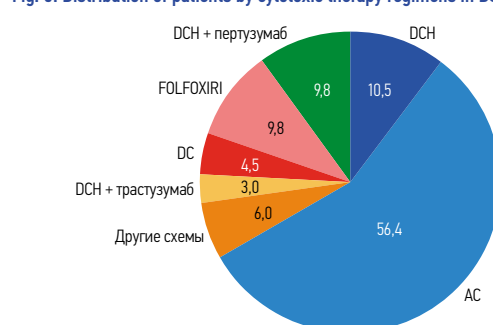


Рис. 5. Распределение пациентов по схемам цитотоксической терапии во 2-м МД, %.
Fig. 5. Distribution of patients by cytotoxic therapy regimens in DS 2, %.



ска ФН. Назначение первичной профилактики было скорее исключением, чем правилом: в подавляющем большинстве случаев профилактика применялась на последнем курсе цитотоксической терапии: 18,5% по сравнению с 81,7% в 1-м МД и 2,3% по сравнению с 97,7% во 2-м МД (табл. 2).

Среди назначаемых Г-КСФ (рис. 6) преобладал филграстим, реже назначали пролонгированный Г-КСФ – эмпэгфилграстим. На другие представители класса пришлось не больше 1% назначений. К сожалению, выгруженные МД не содержали информацию о времени и сроке применения короткой формы филграстима в целях полноценного представления ситуации.

Прогрессирование заболевания и летальный исход в 1-м МД зафиксированы в 27 (43,5%) и 1 (1,6%) случае соответственно (среди пациентов с определенной схемой цитотоксической терапии) и в 201 (50,1%) и 28 (7,1%) соответственно – во 2-м МД. Среди 62 пациентов с определенной схемой терапии (1-й МД) у 13 (21%) развилась ФН, из них больше 1/3 получали схему химиотерапии, включающую доксорубин/эпирубин и циклофосфамид.

В группе больных, которым назначена профилактика нейтропении препаратами класса Г-КСФ, не зарегистрировано ни одного случая развития ФН (табл. 3). Связь назначения профилактики и факта выявления данного осложнения оценена как умеренная ($\varphi=0,33$; $p=0,013$), что может быть связано с неоптимальным назначением коротких форм Г-КСФ.

При анализе пациентов, получавших схемы высокого риска развития ФН (2-й МД), не было официально зарегистрировано ни одного случая развития ФН. Однако зафиксировано 108 (27%) случаев снижения относительной дозоинтенсивности лечения (ОДИ) более чем на 15%. Профилактика (первичная и вторичная) применялась в 25 (6%) случаях. Снижение ОДИ у пациентов с профилактикой зафиксировано в 2% (8) случаев. При этом из данной группы снижение ОДИ было первоначально и, по-видимому, как раз и послужило дальнейшему назначению профилактики Г-КСФ.

Ни в одном из случаев назначения Г-КСФ не выявлено нежелательных явлений, связанных с приемом препарата данного класса.

Обсуждение

Нозологическое распределение включенной популяции соответствует данным мировой распространенности пациентов с ЗНО и занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости в РФ [22]. Для лечения обширной популяции пациентов данных нозологических групп необходимо применение схем терапии высокого риска ФН, которые требуют назначения первичной профилактики нейтропении препаратами класса Г-КСФ в целях достижения оптимальных результатов от проводимого лечения и нивелирования угроз жизни пациента.

Набранный МД содержал основную популяцию пациентов раннего и местно-распространенного РМЖ, где сохранение запланированной дозоинтенсивности лечения определяет общую выживаемость и длительную ремиссию. Применяемые режимы лечения, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, относятся к режимам, которые строго нуждаются в проведении первичной профилактики нейтропении. Таким образом, проанализированные МД отразили высокую актуальность применения эффективных методов профилактики ФН как одного из наиболее опасных осложнений химиотерапии ЗНО.

Оба МД выявили критичную недообеспеченность пациентов, получающих высоко гематологически токсичные режимы терапии, первичной профилактикой Г-КСФ (см. рис. 4, 5). Как следствие, наблюдалось высокое число случаев снижения дозоинтенсивности лечения (108/396). Примечательно, что в ряде случаев профилактика следовала после снижения дозоинтенсивности лечения.

Другим примечательным моментом явилось то, что около 50% общего числа случаев составили пациенты старшей возрастной группы (более 65 лет), что уже само по себе является дополнительным фактором развития ФН, безотносительно применяемых схем лечения. В сопоставлении с проанализированными схемами такие больные особенно нуждались в профилактике на всем протяжении цитотоксической терапии.

Рис. 6. Распределение частоты встречаемости применения препаратов класса Г-КСФ.

Fig. 6. Administration rate of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs).

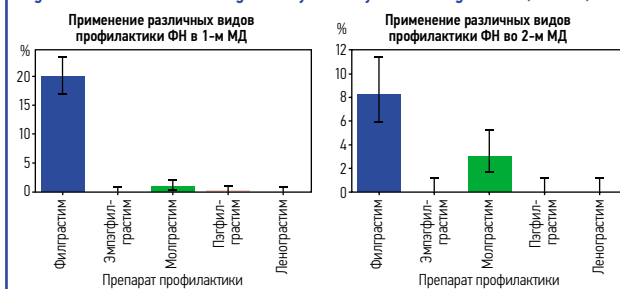


Таблица 3. Связь назначения Г-КСФ и развития ФН (данные 1-го МД среди пациентов с определенной схемой цитотоксической терапии)

	Профилактики не было	Профилактика назначалась
ФН не развилась, абс./%	31/70,5	18/100
ФН развилась, абс./%	13/29,5	0/0

К сожалению, проанализированные нами данные ЭМК отражают, что хотя на настоящий день всеми мировыми профессиональными сообществами препараты класса Г-КСФ признаны неотъемлемым компонентом лечебного режима, в российской практике профилактика ФН у онкологических больных является редким явлением в принципе и даже в случае применения Г-КСФ редко используется в качестве первичной профилактики там, где это строго необходимо, а применяется уже по факту развития нейтропении и/или свершившегося снижения дозоинтенсивности лечения. Как следствие, из группы пациентов, которая не смогла получить оптимально эффективное лечение, у потенциально вылечивающихся значимо снизится период ремиссии, у метастатических больных сократится выживаемость без прогрессирования, а для всей популяции снизится общая выживаемость.

Другим аспектом являются особенности территории Российской Федерации, где множество пациентов живут удаленно от места получения терапии и при развитии ФН вовремя не смогут получить медицинскую помощь, что может завершиться фатально.

Несмотря на существование препаратов класса Г-КСФ с 1990-х годов, кардинально изменивших возможности применяемых схем лечения сначала врачей-гематологов, а потом и врачей, специализирующихся на лечении пациентов с солидными опухолями, и несравнимо улучшивших результаты лечения, особенно группы больных, опухоли которых потенциально высокочувствительны к химиотерапии (пациенты раннего рака, с саркомами, герминогенными опухолями), в РФ наблюдается несоответствие мировому подходу в приверженности первичной профилактике нейтропении препаратами класса Г-КСФ. Так, только 1/3 пациентов, нуждающихся в первичной профилактике нейтропении, смогли ее получить. Возможно, причинами являются недостаточная осведомленность врачебного персонала о необходимости своевременного назначения профилактики, а также отсутствие реализации положительной мировой практики назначения Г-КСФ в одобренных Минздравом России клинических рекомендациях.

Вместе с тем обширный пул как российских, так и международных данных РКИ и данные нашего исследования доказывают [4, 6, 7, 23–25], что назначение профилактики связано со снижением частоты развития ФН у онкологических пациентов и улучшением исходов непосредственной и отдаленной эффективности.

При анализе назначаемых препаратов класса Г-КСФ выявлена положительная тенденция к расширению применения

продолгованных форм (ПЭГ-Г-КСФ, эмпагфилграстим). Ряд метаанализов и консенсус клинических рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO) [26, 27] доказали превалирующую эффективность ПЭГ-Г-КСФ по сравнению с короткими формами (филграстим), а также очертили популяции пациентов, у которых применение ПЭГ-Г-КСФ является наиболее оптимальным:

1. Аналогичный профиль эффективности и безопасности пэгфилграстима vs 11-дневный прием филграстима*.

*Если 11-дневный прием не используется, следует отдать предпочтение пролонгированной форме Г-КСФ, а не уменьшенной продолжительности ежедневного приема филграстима (консенсус 91%; уровень достоверности I).

2. Основываясь на удобстве и приверженности пациента лечению, ПЭГ-Г-КСФ предпочтительнее 11-дневного филграстима для предотвращения ФН, индуцированной химиотерапией. Это особенно характерно для ослабленных или пожилых пациентов (консенсус 100%; уровень доказательности V).

3. При применении Г-КСФ для поддержания дозоинтенсивности или профилактики ФН у пациентов с диссеминированным процессом пролонгированные формы способствуют удобству использования и приверженности лечению (консенсус 100%; уровень доказательности V).

Заключение

В заключение отметим, что данные РКП могут быть действенным инструментом для оценки не только эффектив-

ности и безопасности препаратов, но и активности их использования медицинскими специалистами в комплексной терапии различных нозологий и грамотной коррекции алгоритмов терапии в рутинной практике врача.

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. Исследование поддержано грантом Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине №0309-2/22.

Funding source. The study was supported by a grant from the Government of Moscow №0309-2/22.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаяева М.М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2018;8(3s2):521-30 [Sakaeva DD, Orlova RV, Shabaeva MM. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu infektsionnykh oslozhenii febril'noi neutropenii i naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2018;8(3s2):521-30 (in Russian)].
- Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. StatPearls Publishing, 2019.
- Weycker D, Silvia A, Hanau A, et al. Abstract P2-08-24: Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) in patients with metastatic cancer of the breast or other sites not receiving colony-stimulating factor prophylaxis (CSF) in US clinical practice. *Cancer Res*. 2020;80(4_Suppl.):P2-08-24-P2-08-24.
- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;23(116):5555-63.
- Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б., и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015;4:342-9 [Snegovoi AV, Kagonia LM, Kononenko IB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noi neutropenii u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015;4:342-9 (in Russian)].
- Lyman GH, Reiner M, Morrow PK, Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1452-8. DOI:10.1093/annonc/mdv174
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3158-67. DOI:10.1200/JCO.2006.08.8823
- Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:335 [Ashour AZ, Litovkin AV, Belov VG, et al. Analiz mediko-sotsial'nykh potrebnostei onkologicheskikh patsientov starshei vozrastnoi gruppy pri okazanii palliativnoi pomoshchi. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2015;5:335 (in Russian)].
- Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онко-
- логией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:58 [Litovkin AV, Parfenov IuA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Formy okazaniia palliativnoi pomoshchi litsam starshei vozrastnoi gruppy s onkologiei. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2017;4:58 (in Russian)].
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32. DOI:10.1016/j.ejca.2010.10.013
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-205. DOI:10.1200/JCO.2006.06.4451
- Vehreschild JJ, Böhme A, Cornely OA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2014;25(9):1709-18.
- Crawford J, Armitage J, Balducci L, et al. Myeloid growth factors. *JNCCN*. 2013;11(10):1266-90.
- Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1131-9. DOI:10.1056/NEJMct1210890
- Prevention and Management of Neutropenic Sepsis in Cancer Patients. National Institute for Health and Care Excellence: Guidance. 2012, 22 p.
- Новодережжина Е.А., Зырянов С.К. Значение исследований реальной клинической практики в оценке технологий здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(3):380-9 [Novoderezhkina EA, Zyrianov SK. Znachenie issledovaniia real'noi klinicheskoi praktiki v otsenke tekhnologii zdavooxraneniia. *Farmakoekonomika. Sovremenniaia farmakoekonomika i farmakoepidemiologia*. 2022;15(3):380-9 (in Russian)].
- Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Краткий отчет о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(1):1-9 [Kolbin AS, Belousov DYU. A brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(1):1-9 (in Russian)]. DOI:10.37489/2782-3784-myrdw-6.
- Faria R, Hernandez Alava M, Manca A, Wailoo AJ. NICE DSU Technical Support Document 17: The use of observational data to inform estimates of treatment

- effectiveness for Technology Appraisal: Methods for comparative individual patient data. 2015. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk>. Accessed: 14.02.2023.
19. Колбин А.С. От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации. Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):21-4 [Kolbin AS Resolution based on the results of the conference: "RWD/ RWE – Research Tools of Real-World Clinical Practice Today and Tomorrow". *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):21-4 (in Russian)]. DOI:10.37489/2782-3784-myrdw-5
 20. Кононенко И.Б., Кагония Л.М., Ларионова В.Б., и др. Клинические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении. Утверждено на заседании правления Ассоциации онкологов России. М., 2014 [Kononenko IB, Kagonia LM, Larionova VB, et al. Klinicheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noi neutropenii. Utverzhdeno na Zasedanii pravleniia Assotsiatsii onkologov Rossii. Moscow, 2014 (in Russian)].
 21. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl. 5):v111-8. DOI:10.1093/annonc/mdw325
 22. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
 23. Snegovoy A, Dergunov A, Tatyaniyenko A, et al. Defendor: Real-world evidence of primary prolonged G-CSF prophylaxis by empegfilgrastim for relative dose intensity compliance in patients with solid tumors – The primary analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):e18788. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e18788
 24. Sorokina I, Ganshina I, Ibragimova T, et al. Abstract P3-07-23: Defendor Special: Primary empegfilgrastim prophylaxis (prolonged G-CSF) for optimal treatment outcomes in high risk early breast cancer cohort. The interim analysis. *Cancer Res*. 2023;83(Suppl. 5):P3-07.
 25. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(9):e1609-18. DOI:10.1002/onco.13822
 26. Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3295-304. DOI:10.1007/s00520-017-3842-1
 27. Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short-versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Adv Ther*. 2018;35(11):1816-29. DOI:10.1007/s12325-018-0798-6



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Возможности терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией в гене *BRAF V600E*. Клинические наблюдения

Е.М. Полянская^{✉1}, М.Ю. Федянин^{1–3}

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

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Мутация в гене *BRAF V600E* при метастатическом колоректальном раке (КРР) встречается в 5–10% случаев и является значимой проблемой в силу агрессивного течения и крайне неблагоприятного прогноза. В последние годы появляются новые варианты лечения для *BRAF*-мутированного КРР, например комбинации ингибиторов *BRAF*, анти-EGFR-антител, с опциональным добавлением ингибиторов MEK, а также обсуждается вопрос о возможности проведения локальных методов лечения. В статье описываются 2 клинических наблюдения длительного лечения пациентов с данным молекулярным подтипом. Цель работы: оценить эффективность тройной таргетной терапии при *BRAF*-мутированном метастатическом КРР. На клинических примерах обсуждаются возможные опции лечения, в том числе оптимальный выбор 1-й линии химиотерапии, возможность проведения операций по поводу метастатического поражения, особенности 2-й линии химиотерапии, а именно: наш опыт применения комбинации энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба в рамках исследования BEACON.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, мутация *BRAF V600E*, 2-я линия терапии, ингибиторы *BRAF*, энкорафениб, цетуксимаб, BEACON

Для цитирования: Полянская Е.М., Федянин М.Ю. Возможности терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией в гене *BRAF V600E*. Клинические наблюдения. Современная Онкология. 2023;25(1):123–127. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202012

© 000 «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

The possibilities of therapy of patients with metastatic colorectal cancer with *BRAF V600E* mutation. Clinical cases

Elizaveta M. Polyanskaya^{✉1}, Mikhail Iu. Fedyanin^{1–3}

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

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

³Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Abstract

Mutation in the *BRAF V600E* gene in metastatic colorectal cancer (CRC) occurs in 5–10% of cases and is a significant problem due to the aggressive course and extremely unfavorable prognosis. In recent years, new treatment options for *BRAF* mutated CRC have been emerging, for example, combinations of *BRAF* inhibitors, anti-EGFR antibodies with optional addition of MEK inhibitors. The possibility of local treatment methods is also being discussed. Objective: to evaluate the effectiveness of triple targeted therapy in *BRAF*-mutated metastatic colorectal cancer. On the example of 2 clinical cases of long-term treatment of patients with this molecular subtype, possible treatment options are discussed.

Keywords: metastatic colorectal cancer, *BRAF V600E* mutation, second-line therapy, *BRAF* inhibitors, encorafenib, cetuximab, BEACON

For citation: Polyanskaya EM, Fedyanin MIu. The possibilities of therapy of patients with metastatic colorectal cancer with *BRAF V600E* mutation. Clinical cases. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):123–127. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202012

Информация об авторах / Information about the authors

✉Полянская Елизавета Максимовна – врач-онколог отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического №2) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lazimira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7193-1169

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического №2) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», науч. консультант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

✉Elizaveta M. Polyanskaya – Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lazimira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7193-1169

Mikhail Iu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Введение

По данным GLOBOCAN за 2020 г., колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место по заболеваемости и 2-е – по смертности от злокачественных новообразований [1]. В среднем у 20% пациентов опухоль выявляется на IV стадии [2]. В настоящее время в стандарт молекулярно-генетической диагностики метастатического колоректального рака (КРР) входит анализ генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, микросателлитной нестабильности, *Her-2/neu* и транслокации *NTRK*. По российским данным, частота встречаемости мутации гена *BRAF* при КРР составляет 5%. Метастатический КРР с мутациями в гене *BRAF V600E* является значимой проблемой в силу агрессивного течения и крайне неблагоприятного прогноза данного молекулярного подтипа [3]. Медиана общей выживаемости (ОВ) с момента начала 1-й линии терапии находится в диапазоне от 6 до 11,7 мес [4, 5]. В последние годы появляются новые варианты лечения для *BRAF*-мутированного КРР, например комбинации ингибиторов *BRAF*, анти-EGFR-антител, с опциональным добавлением ингибиторов MEK [6], а также обсуждается вопрос о возможности использования локальных методов лечения. Нами представлено 2 клинических случая длительного лечения больных с данным молекулярным подтипом, на примере которых обсуждаются возможные опции лечения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентке 61 год, в июле 2017 г. по поводу метастатического рака слепой кишки проведены правосторонняя гемиколэктомия, резекция большого сальника, удаление метастазов по брюшине pT4aN2bM1b стадии IVB. Гистологически выявлена низкодифференцированная аденокарцинома, при молекулярно-генетическом исследовании обнаружена активирующая мутация в гене *BRAF* типа V600E, дикий тип генов *RAS*, *MSS*. ECOG 0, раковый эмбриональный антиген (РЭА) 3,3 нг/мл. У пациентки отсутствовал семейный анамнез онкологических заболеваний, из сопутствующих заболеваний – ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь 2-й степени, III стадии, риск 3. С августа по октябрь 2017 г. проведено 4 курса химиотерапии 1-й линии по схеме FOLFOX. В октябре 2017 г. по данным компьютерной томографии (КТ) выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастаза в правом надпочечнике 2,5×1,9 см, рост метастазов по брюшине, в связи с чем пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». В 2017 г. в рамках исследования BEACON пациентка рандомизирована в группу с терапией по схеме энкорафениб (*BRAF*-ингибитор), биниметиниб (MEK-ингибитор), цетуксимаб (анти-EGFR-антитело). С декабря 2017 по август 2018 г. пациентке проведено 10 курсов лечения, которое переносила с явлениями кожной сыпи 1-й степени, диареей 3-й степени. Максимальный достигнутый ответ – стабилизация. В сентябре 2018 г. выявлено клиническое прогрессирование в виде появления болевого синдрома 2-й степени в правом подреберье, по данным КТ – появление новых очагов в средостении, печени. Продолжительность терапии 2-й линии составила 9,5 мес. В качестве 3-й линии терапии с октября 2018 по январь 2019 г. проведено 6 курсов лечения по схеме FOLFIRI с афлиберцептом. После этого зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде рецидивирующих эпизодов кишечной непроходимости на фоне канцероматоза брюшины. В мае 2019 г. пациентка умерла от прогрессирования заболевания. Суммарная продолжительность жизни с даты начала 1-й линии химиотерапии составила 21 мес.

Клиническое наблюдение 2

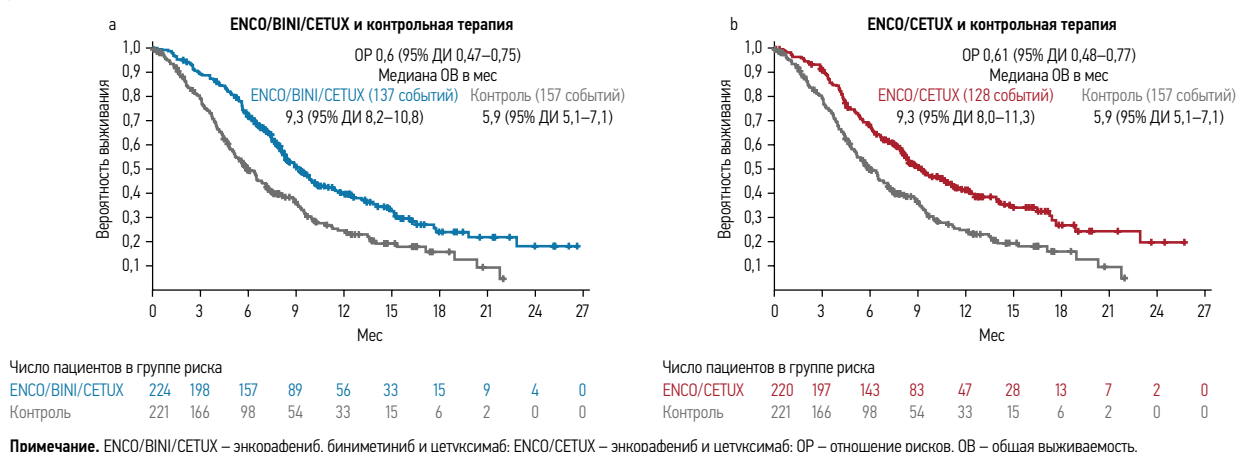
Пациенту 65 лет в апреле 2017 г. по поводу рака прямой кишки с метастазами в легких выполнена передняя резекция прямой кишки T2N1M1a ст IVA. При гистологическом исследовании выявлена высокодифференцированная аденокарцинома. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене *BRAF V600E*, дикий тип генов *RAS*, *MSS*. Семейный анамнез пациента не отя-

гощен, из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертония 1-й степени. ECOG 0, РЭА<5. С мая 2017 по сентябрь 2017 г. проведено 8 курсов химиотерапии 1-й линии по схеме FOLFOX. В сентябре 2017 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров метастазов в легких в SII правого легкого – 3,7×3,7 см, SII левого легкого – 1,8×1,6 см, появление нового метастаза в левом легком (SVI – 3 мм – по позитронно-эмиссионной томографии – ПЭТ). Пациент также включен в клиническое исследование BEACON, в рамках которого с ноября 2017 по июнь 2018 г. проведено 7 курсов 2-й линии терапии комбинацией энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба. Лечение переносил с явлениями кожной сыпи 2-й степени, зафиксирована отслойка нейроэпителия в центральной зоне сетчатки 1-й степени (связано с приемом биниметиниба). В июне 2018 г. по КТ зарегистрирован частичный ответ в виде уменьшения очагов на 50% (SII правого легкого – 1,7×1,3 см, SII левого легкого – 1×0,9 см), однако в связи с появлением и ростом забрюшинных лимфоузлов пациент выведен из клинического исследования. При проведении ПЭТ/КТ в июне 2018 г. наличия метаболически активной опухоли в забрюшинных лимфоузлах не подтвердилось. Учитывая частичную регрессию по данным КТ на фоне проводимого лечения, удовлетворительный соматический статус пациента (ECOG 0), невозможность продолжения эффективной терапии в рамках клинического исследования, в июле 2018 г. выполнены последовательно две торакоскопические сегментэктомии – SII правого легкого, SII левого легкого. Гистологически: в крае резекции элементов опухоли не выявлено, узел в легком имеет строение аденокарциномы кишечного типа с картиной лечебного патоморфоза 2-й степени. Однако при первом контрольном обследовании по данным ПЭТ/КТ от сентября 2018 г. выявлено прогрессирование в виде появления новых метастазов в легких: в SVI – 1,5×1,25 см и в SIII – 1,05×0,9 см. С сентября по декабрь 2018 г. проведено 6 курсов химиотерапии 3-й линии по схеме FOLFIRI, параллельно со стереотаксической лучевой терапией на очаги SVI левого легкого и SIII правого легкого (разовая очаговая доза – 20 Гр, суммарная очаговая доза – СОД – 60 Гр). В декабре 2018 г. при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга (ГМ) в связи с явлениями жалоб на шаткость походки выявлен метастаз в правой гемисфере мозжечка. Во ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» в декабре 2018 г. выполнено удаление метастаза из правой гемисферы мозжечка (гистологически метастаз аденокарциномы кишечного типа с признаками лечебного патоморфоза 3-й степени, обнаружена мутация V600E в гене *BRAF*). В январе 2019 г. проведена лучевая терапия на ложе удаленного метастаза СОД 27 Гр. С февраля 2019 по декабрь 2019 г. проведено еще 24 курса химиотерапии 4-й линии по схеме FOLFIRI и афлиберцепт параллельно с проведением стереотаксической лучевой терапии на область растущего метастаза в SVI левого легкого (разовая очаговая доза – 20 Гр, СОД – 60 Гр). Максимальный ответ – стабилизация. В декабре 2019 г. возобновились головные боли, появилась шаткость походки. По данным ПЭТ/КТ всего тела в декабре 2019 г. – без признаков прогрессирования заболевания, по КТ выявлены новые метастазы в ГМ. В январе 2020 г. выполнено удаление метастазов из правой гемисферы мозжечка и правой затылочной доли ГМ. Планировалось проведение лучевой терапии на оставшиеся очаги в ГМ, однако в феврале 2020 г. выявлено прогрессирование по оболочкам спинного мозга. Проведена лучевая терапия на очаги в спинном мозге. С мая 2020 г. произведены попытки реинтродукции *BRAF*- и MEK-ингибиторов – без эффекта. В конце мая 2020 г. пациент умер от прогрессирования заболевания. Суммарная продолжительность жизни с момента начала 1-й линии лечения составила 37 мес.

Обсуждение

По данным США, мутация в гене *BRAF V600E* чаще встречается при правосторонней локализации опухоли в толстой

Рис. 1. Результаты общей выживаемости: а – ENCO/BINI/CETUX и контроль, б – ENCO/CETUX и контроль.
Fig. 1. Overall survival results: а – ENCO/BINI/CETUX versus control, б – ENCO/CETUX versus control.



кишке и казуистически редко встречается в прямой кишке [7, 8]. По собственным данным, правая половина толстой кишки также находится на 1-м месте по частоте встречаемости при *BRAF*-ассоциированном КРР (60%), однако прямая кишка располагается на 2-м месте (21,4%) [3]. Высокий показатель встречаемости в прямой кишке также наблюдается в азиатской популяции [9], в Бразилии и Мексике [10].

В качестве стандарта 1-й линии терапии при наличии у пациента *BRAF*-мутации принципиально использование дуплетного режима (FOLFOX, FOLFIRI) с бевацизумабом, учитывая, что добавление антиангиогенной терапии улучшает показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ, по данным собственного метаанализа, при этом интенсификация режима лечения до комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом не приводит к значимому улучшению ОВ [11]. Сходные данные получены в ретроспективном исследовании BRACELET, где при анализе пациентов, получавших стандартную или интенсивную химиотерапию 1-й линии, которая включала антиангиогенную терапию при медиане наблюдения 24,0 мес, не отмечено статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования (медиана – 9,7 мес триплета против 7,8 мес дублета, относительный риск – ОР 0,89, $p=0,49$) и ОВ (медиана – 18,7 мес против 18,3 мес, ОР 0,87, $p=0,52$) [12].

BRAF-мутация является негативным предикторным фактором эффективности анти-EGFR-антител [13, 14], однако их целесообразно использовать в комбинации со специфической анти-*BRAF* терапией.

Для проведения 2-й линии терапии оба наших пациента рандомизированы в группу тройной таргетной блокады в рамках исследования BEACON. Согласно дизайну исследования во 2 или 3-й линии терапии метастатического КРР с мутацией в гене *BRAF* сравнивались три рукава: первый – комбинация энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба, второй – комбинация энкорафениба и цетуксимаба, третий – комбинация иринотекана или режима FOLFIRI с цетуксимабом в качестве контрольной группы. По результатам исследования, и тройная, и двойная таргетные комбинации превосходили контрольную группу как по частоте объективных ответов (26,8 и 19,5% соответственно против 1,8% в контрольной группе), так и по медиане продолжительности жизни (9,3 мес против 5,9 мес в контрольной группе); рис. 1. Применение тройной таргетной блокады привело к снижению риска смерти на 40% (ОР 0,6; 95% доверительный интервал – ДИ 0,47–0,75; $p<0,0001$), а применение комбинации энкорафениб + цетуксимаб снизило риск смерти на 39% по сравнению с контрольной группой (ОР 0,61; 95% ДИ 0,48–0,77). При этом ВБП и ОВ достоверно не различались в группах с двойными и тройными режимами таргетной терапии (ОР 0,95; 95% ДИ 0,74–1,21). Однако в первой группе частота токсичности 3-й степени оказалась выше (65,8 и 57,4%) [15].

На основании этих данных в начале 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило двойную комбинацию анти-EGFR-антител и энкорафениба у пациентов с КРР с мутацией в гене *BRAF* во 2-й или последующих линиях терапии.

В нашей клинической ситуации первой пациентке проводилась таргетная терапия во 2-й линии с длительностью контроля заболевания в течение 9,5 мес, у 2-го пациента контроль болезни составил 6,5 мес, с частичным эффектом, что наглядно иллюстрирует результаты исследования BEACON. Также в японском исследовании Japiccti-205146 ($n=81$), опубликованном на ASCO 2022, в рамках программы расширенного доступа пациенты получали тройную таргетную терапию энкорафенибом, биниметинибом и цетуксимабом. При сопоставимой с результатами BEACON эффективности показана приемлемая токсичность: нежелательные явления 3-й степени наблюдались в 17% случаев, но у 1 пациента зарегистрирована смерть, связанная с лечением [16].

В последующих анализах исследования BEACON характер 1-й линии химиотерапии не влиял на эффективность таргетной терапии, однако наибольший выигрыш наблюдался среди пациентов, которые ранее получали бевацизумаб в течение как минимум 4 мес [17]. Еще в одной работе подтверждена эффективность комбинации анти-*BRAF* и анти-EGFR у пациентов с КРР с мутацией в гене *BRAF*, ранее получавших анти-EGFR терапию. При этом результаты оказались очень близки исследованию BEACON – медиана ВБП составила 4,6 мес, а медиана ОВ – 7,2 мес [18].

В последнее время появляется все больше новых исследований, посвященных таргетной терапии при *BRAF*-мутированном КРР. По данным исследования ANCHOR-2 по использованию комбинации энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба в 1-й линии терапии, высокая частота контроля болезни не транслировалась в увеличение ОВ при косвенном сравнении с химиотерапией и бевацизумабом [19].

На вопрос о возможности проведения таргетной терапии в 1-й линии должно ответить исследование BREAKWATER, инициированное на основании исследования ANCHOR, в котором сравниваются сочетание химиотерапии с двойной таргетной блокадой и стандартная химиотерапия. В III фазе планируется сравнение FOLFOX + энкорафениб + цетуксимаб и mFOLFOX6/FOLFOXIRI/CAPOX ± бевацизумаб [20]. В настоящее время проводится I/II фаза исследования по сравнению энкорафениба, цетуксимаба и ниволама у пациентов с микросателлитно стабильным метастатическим КРР с мутацией *BRAF* V600E [21].

Отдельно хотелось бы остановиться на вопросе возможности проведения метастазэктомии при *BRAF*-мутирован-

ном КРР. Ученые сходятся во мнении, что проведение такого лечения возможно, но только для хорошо отобранной группы больных. По данным исследования, проведенного в нашем центре, при анализе данных пациентов после проведения метастазэктомии медиана ОБ при мутации в гене *BRAF* составила 26 мес, в то время как для пациентов с диким типом генов *RAS* и *BRAF* медиана ОБ не достигнута [22]. В исследовании Finnish RAXO (289 лиц с диким типом, 88 с мутацией в гене *BRAF*) медиана ОБ также статистически значимо ниже в группе с мутацией в гене *BRAF* – 30 мес против 89 мес (ОР 3,11; 95% ДИ 1,49–6,49) [23]. А по данным, опубликованным ASCO GI 2022, при анализе безрецидивной выживаемости и ОБ пациентов с КРР после проведения метастазэктомии в печени не обнаружено существенных различий в ВВП в зависимости от мутационного статуса гена *BRAF* V600E [24].

В нашем втором клиническом наблюдении, несмотря на частичный ответ и благоприятные факторы, проведение метастазэктомии очагов в легких не позволило добиться контроля заболевания, прогрессирование зафиксировано на первом контроле.

Продолжительность жизни обоих пациентов с момента начала 1-й линии оказалась выше, чем репортируемая по мировым данным [4, 5]. При анализе прогностических факторов при мутации в гене *BRAF* V600E на основании данных из исследования BEACON в группе больных с ECOG 0 и нормальным уровнем РЭА медиана ОБ не достигнута, что иллюстрируется на примере наших клинических наблюдений (21 и 37 мес, EGOG0, РЭА N). При наличии одного из неблагоприятных факторов медиана составила 13,5 мес, при двух – 5,6 мес [25].

Заключение

Учитывая агрессивное течение болезни и быстрое прогрессирование на фоне терапии, у пациентов с КРР с мутацией в гене *BRAF* V600E важно соблюдение оптимальной

последовательности лечения. Ключевым моментом является своевременное назначение анти-VEGF и специфической комбинированной анти-*BRAF* терапии. Мутация в гене *BRAF* не является противопоказанием для проведения метастазэктомии, однако это возможная опция для хорошо отобранной группы пациентов.

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Ferlay J. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–24. DOI:10.3322/caac.21660
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016;6(1):29765. DOI:10.1038/srep29765
- Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.М., Демидова И.А., и др. Колоректальный рак с мутацией в гене *BRAF* в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2021;(45):52–63 [Fedyanin MYu, Elsnukaeva KM, Demidova IA, et al. Incidence and prognostic factors in patents (pts) with mutant *BRAF* (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Medical Council*. 2021;(45):52–63 (in Russian)].
- Chu JE, Johnson B, Morris VK, et al. Population-based screening for *BRAF* V600E in metastatic colorectal cancer (mCRC) to reveal true prognosis. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):3579. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3579
- Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and *BRAF*-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1746–53. DOI:10.1093/annonc/mdw261
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632–43. DOI:10.1056/NEJMoa1908075
- Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(5):1062–72. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2484
- Огнерубов Н.А., Ежова Е.Н. Соматические мутации при колоректальном раке: опыт региона. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):291–6 [Ognerubov NA, Ezhova EN. Somatic mutations in colorectal cancer: regional experience. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):291–6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201796
- Wang X. KRAS, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in human colorectal cancer: Relationship with metastatic colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2011;25(6):1691–7. DOI:10.3892/or.2011.1217
- Hernández-Sandoval JA, Gutiérrez-Angulo M, Magaña-Torres MT, et al. Prevalence of the *BRAF* p.v600e variant in patients with colorectal cancer from Mexico and its estimated frequency in Latin American and Caribbean populations. *J Invest Med*. 2020;68(5):985–91. DOI:10.1136/jim-2020-001301
- Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Эльснукеева Х.Х., и др. Метаанализ исследований по сравнению эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*. *Медицинский Совет*. 2020;20:125–32 [Fedyanin MYu, Polyanskaya EM, Elsnukaeva HH, et al. FOLFOXIRI versus FOLFOX or FOLFIRI with targeted therapy in patients with mutant *BRAF* metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Council*. 2020;20:125–32 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-20-125-132
- Shimozaki K, Hirata K, Sato T, et al. WJOG13219G: Triplet versus doublet in patients with previously untreated *BRAF*^{V600E}-mutant metastatic colorectal cancer: A multi-institutional real-world data analysis (BRACELET study). *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):37. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.037
- Cohen R, Liu H, Fiskum J, et al. *BRAF* V600E Mutation in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: An Analysis of Individual Patient Data From the ARCAD Database. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2021;113(10):1386–95. DOI:10.1093/jnci/djab042
- Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, et al. Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of *BRAF* V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):3502. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3502
- Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated *BRAF* V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):273–84. DOI:10.1200/JCO.20.02088
- Takashima A, Kotani D, Kato T, et al. Safety and efficacy of encorafenib, binimetinib, plus cetuximab for *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Results of a prospective study as an expanded access program. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):199. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.199

17. Kopetz S, Aderka D, Grothey A, et al. Overall survival (OS) with encorafenib (enco) + cetuximab (cetux) in BEACON CRC: Effect of prior therapy for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):3583. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3583
18. Hafliger E, Boccaccino A, El-Khoury R, et al. 440P Response to BRAF inhibitors combined with anti-EGFR after previous anti-EGFR exposure for BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2021;32:S554. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.961
19. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. O-10 ANCHOR CRC: Results from a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2021;32:S222. DOI:10.1016/j.annonc.2021.05.014
20. Kopetz S, Yoshino T, Kim TW, et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib + cetuximab (EC) ± chemotherapy for first-line (1L) treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAF V600E) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):134. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.134
21. Morris VK, Parseghian CM, Escano M, et al. Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable, BRAF V600E metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):12. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.012
22. Fedyanin M, Elsnukaeva K, Demidova I, et al. Metastasectomy in colorectal carcinoma (CRC) patients (pts) with mBRAF: Prospective database analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):e15549. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e15549
23. Osterlund PJ, Osterlund E, Uutela A, et al. Resectability, conversion and resections rates, and outcomes in RAS & BRAF wildtype (wt), RAS mutant (mt) and BRAF mt metastatic colorectal cancer (mCRC) subgroups in the prospective Finnish RAXO-study. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):3532. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3532
24. Morón García B, Alva Bianchi M, Muñoz Martín AJ, et al. Clinical evolution after surgery of hepatic metastases of colorectal cancer according to genomic profile. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):188. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.188
25. Ros Montaña J, Martini G, Baraibar I, et al. Patient and tumor characteristics as determinants of overall survival (OS) in BRAF V600 mutant (mt) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with doublet or triplet targeted therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):4112. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4112

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023



Терапия хронической боли у онкологических пациентов: клиническая практика применения препарата Тафалгин

Н.А. Огнерубов✉

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия

Аннотация

Актуальность. Хронический болевой синдром является самым распространенным и тяжелым заболеванием, связанным с раком. Основной причиной его развития служит длительно существующая постоянная боль, которая вызывает нарушения в работе периферической и центральной нервной системы. Недостаточное ее облегчение может быть разрушительным и негативно влиять на качество жизни и повседневную физическую активность больных. В связи с этим разработка новых лекарственных препаратов для полноценного контроля боли на этапах противоопухолевой терапии и паллиативного сопровождения является весьма актуальной проблемой современной онкологии. Одно из таких направлений – поиск селективных молекул, взаимодействующих с $\mu 1$ -опиоидными рецепторами и лишенных многих побочных эффектов опиоидов.

Цель. Оценить эффективность нового селективного $\mu 1$ -опиоидного анальгетика – препарата Тафалгин – при лечении хронического болевого синдрома у больного раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. Тафалгин применяли для коррекции хронического болевого синдрома у пациента 60 лет с диагнозом «рак поджелудочной железы в стадии IV pT2 N0M1, с метастазами в печени». Состояние после 10 циклов полихимиотерапии и дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы со спленэктомией – прогрессирование процесса в октябре 2022 г., метастазы в печени. Состояние после 4 циклов полихимиотерапии – хронический болевой синдром сильной интенсивности.

Результаты. Исходную интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале: в покое – 7 баллов, при физической нагрузке – 9. Из анамнеза известно, что на фоне полихимиотерапии по схеме FOLFIRINOX у пациента появился болевой синдром, по поводу чего он применял трамадол в суточной дозе 400 мг в комбинации с парацетамолом, с эффектом на протяжении 1,5 мес. Интенсивность болевого синдрома нарастала, появилась прорывная боль. Назначен морфин лонг в дозе 60 мг/сут, с достижением эффекта. Однако возникли тошнота и рвота. Дозу морфина редуцировали до 20 мг, ввиду чего уменьшилось проявление побочных эффектов и одновременно снизилась эффективность. Тафалгин назначили в дозе 4 мг 3 раза в сутки. Интенсивность боли уменьшилась до 1–1,2 балла. Нежелательные явления отсутствовали. Пациент принимает препарат на протяжении 52 дней, при этом восстановился сон, улучшился аппетит, повысилась физическая активность, потери веса нет.

Заключение. При переводе больного на Тафалгин сохраняется длительный адекватный контроль боли, не уступающий морфину. Его применение ассоциировано с благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, хронический болевой синдром, лечение, Тафалгин

Для цитирования: Огнерубов Н.А. Терапия хронической боли у онкологических пациентов: клиническая практика применения препарата Тафалгин. Современная Онкология. 2023;25(1):128–132. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202194

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Болевой синдром представляет прямую и самую значимую угрозу качеству жизни населения всего мира. В 2015 г. опубликованы результаты Глобального исследования бремени болезней 2013 г. (GBD 2013), в котором принимали участие 188 стран. Проанализировано 301 заболевание и травмы и 2337 их последствий. Оказалось, что только у 4,3% жителей земли нет проблем со здоровьем. Около 30% населения мира имеют 5 и более заболеваний одновременно. Причиной 20% всех некачественно прожитых лет в мире являются болевые синдромы, такие как боль в нижней части спины, в шейном отделе позвоночника, остеоартроз. Международная ассоциация по изучению боли выделяет 530 болевых синдромов по их локализации [1]. В структуре заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, онкологическая патология занимает 1-е место [2]. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в ближайшее время будет отмечаться неуклонный рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, а следовательно, и число пациентов с болевым синдромом.

По данным базы Globocan, в 2020 г. людей со злокачественными опухолями в мире – 19 292 789, а умерли от них 9 958 133 больных. В Российской Федерации аналогичные показатели составили 591 371 и 312 122 пациента соответственно [2]. На начальных стадиях опухолевого процесса болевой синдром диагностируется у 35–50% лиц. А при прогрессиро-

вании заболевания его распространенность увеличивается до 75%, достигая максимума в терминальной стадии – 95–100%. Эти данные свидетельствуют о значительной доле пациентов, которые нуждаются в обезболивающей терапии [3].

Общая распространенность умеренной и сильной боли составляет 30,6% (95% доверительный интервал 26,9–34,4), причем самая малая ее доля приходится на лиц после радикального лечения – 22,8%, и, наоборот, максимальные показатели – 43,3% – получены в группе пациентов, которым не проводилось противоопухолевое лечение. Тем не менее частота боли у пациентов с распространенным метастатическим опухолевым процессом остается довольно высокой, составляя 54,6% [4].

Н. Breivik и соавт. в 2006 г. опубликовали результаты опроса 46 тыс. респондентов в 15 странах Европы об эффективности лечения болевого синдрома. Оказалось, что 19% взрослых людей испытывают хроническую боль, которая серьезно нарушает их быт и работоспособность, при этом 16% из них говорят, что иногда она вызывает желание умереть, 28% считают, что их врач не знает, как лечить боль, а 40% не достигают над ней адекватного контроля [5].

Боль – это один из наиболее сложных и распространенных симптомов в популяции лиц со злокачественными новообразованиями. Причиной ее развития являются непосредственное опухолевое повреждение в 76% случаев, осложнения противоопухолевой терапии, включая хирургическую, лучевую,

Информация об авторе / Information about the author

✉ Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

✉ Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Therapy of chronic pain in cancer patients: Tafalgin use experience. Case report

Nikolai A. Ognerubov✉

Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

Abstract

Background. Chronic pain is the most common and severe condition associated with cancer, causing peripheral and central nervous system disorders. Inadequate pain control can be destructive and negatively affect patients' quality of life and daily activity. Therefore, developing new drugs for complete pain control during antitumor therapy and palliative care is an urgent problem in modern oncology. One of these directions is the search for selective molecules that interact with $\mu 1$ -opioid receptors without many side effects of opioids.

Aim. To evaluate the effectiveness of a new selective $\mu 1$ -opioid analgesic, Tafalgin, in treating chronic pain in a patient with pancreatic cancer.

Materials and methods. Tafalgin was used to control chronic pain in a 60-year-old patient with stage IV pancreatic cancer, pT2 N0M1, with liver metastases, state after 10 cycles of polychemotherapy, and distal subtotal resection of the pancreas with splenectomy, progression in October 2022, liver metastases; state after 4 cycles of polychemotherapy, severe chronic pain.

Results. The initial pain severity was evaluated using a visual analog scale: 7 points at rest and 9 points on exertion. The patient developed pain during FOLFIRINOX polychemotherapy, for which he received tramadol at a daily dose of 400 mg in combination with paracetamol, with an effect for 1.5 months. The pain severity increased with breakthrough pain. The patient was prescribed long-acting morphine at 60 mg/day, with good effect. However, the patient experienced nausea and vomiting. The morphine dose was reduced to 20 mg, thus resolving side effects and decreasing the effectiveness. Tafalgin was administered at a dose of 4 mg TID. The pain severity decreased to 1–1.2 points. No adverse events were reported. The patient has been receiving the drug for 52 days. His sleep and appetite have improved, physical activity has increased, and no weight loss has been reported.

Conclusion. When switching a patient to Tafalgin, continuous adequate pain control is maintained, not inferior to morphine. Tafalgin is associated with a favorable safety profile.

Keywords: malignancy, chronic pain, treatment, Tafalgin

For citation: Ognerubov AN. Therapy of chronic pain in cancer patients: Tafalgin use experience. Case report. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):128–132. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202194

гормоно- и химиотерапию, – 11%; не прямое воздействие опухолевого процесса составляет 5%, а различные коморбидные состояния – 8% [6, 7]. Опухолевые клетки по мере роста могут сдавливать прилежащие ткани, которые чувствительны к механическим воздействиям, периферические и/или центральные структуры нервной системы. Опухоль в процессе роста выделяет специфические аллогены: эндотелин, простагландины, фактор некроза опухоли α , – которые повышают чувствительность периферических рецепторов и нервных волокон [6].

Е. Margaux и соавт. (2021 г.) провели систематический поиск публикаций за 2014–2020 гг. в базах данных PubMed, Embase, Scopus, Web of Science и Cochrane, в которых сообщалось о частоте боли во время лечения и спустя 3 мес после его окончания. В результате в метаанализ включили 12 исследований, из которых 10 описывали пациентов с раком молочной железы и 2 – с раком легких. При этом частота боли составила 40%. Авторы считают, что боль по-прежнему является распространенным симптомом во время лечения рака, и это указывает на необходимость исследований ее адекватной оценки и управления ей [8]. Онкологическую боль классифицируют по разным критериям: интенсивность, качество, локализация, а также патофизиологические механизмы развития, – различая ноцицептивную, нейроцептивную и смешанную [9]. В рутинной практике врача для оценки интенсивности боли в качестве наиболее распространенного информативного инструмента применяют визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

Лечение болевых синдромов в онкологической практике представляет сложную, но решаемую задачу при адекватной оценке типа и причины боли. Основу составляет трехступенчатая фармакотерапия, осуществляемая в соответствии с рекомендациями ВОЗ [10]. Для случаев, когда терапия ненаркотическими анальгетиками не может обеспечить достаточный контроль боли, ВОЗ включила в группу анальгетиков опиоидные и неопиоидные препараты. При сильном болевом синдроме интенсивность боли по ВАШ составляет более 70%. При этом эффективность высоких доз трамадола или его комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами недостаточна [6]. Прогрессирование опухолевого процесса сопровождается развитием у 60–90% пациентов

умеренной и сильной боли. При этом 16–31% лиц необходима неоднократная смена препаратов на наиболее эффективные и безопасные ввиду их неэффективности или возникновения опиоид-ассоциированных нежелательных явлений [11, 12].

В анальгезии принимают участие разные типы опиоидных рецепторов, такие как μ -, δ -, κ - и ноцицептивные рецепторы. Так, морфин соединяется с μ -рецепторами. Стимуляция $\mu 1$ -рецепторов вызывает супраспинальную анальгезию, $\mu 2$ -рецепторы ответственны за спинальную анальгезию, эйфорию, угнетение дыхания, миоз, ослабление перистальтики желудочно-кишечного тракта [13, 14]. В связи с этим идеальным анальгетиком могут быть препараты, селективно взаимодействующие с $\mu 1$ -опиоидными рецепторами, что способствует более эффективному обезболиванию и наименьшему числу побочных эффектов [11]. Среди таких веществ выделяют тетрапептид, являющийся высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов. Такой препарат получил название Тафалгин [15, 16]. В ходе клинических исследований I–III фазы доказана его высокая анальгетическая эффективность, сопоставимая с действием морфина, а также более благоприятный профиль безопасности [15]. Ниже представлен клинический случай применения Тафалгина при проведении обезболивающей терапии по поводу рака поджелудочной железы.

Клинический случай

Пациент Т., 60 лет, с диагнозом «рак поджелудочной железы в стадии IV pT2 N0M1 с метастазами в печени». Выполнена трепан-биопсия опухоли головки поджелудочной железы. При гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома. Мутации BRCA 1/2 не выявлены. В 2021–2022 гг. проведено 10 циклов полихимиотерапии по схеме гемзар+Nab-паклитаксел. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией, получена частичная регрессия. В связи с этим в мае 2022 г. выполнена дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией и двумя последующими циклами химиотерапии гемзаром. В октябре 2022 г. диагностировано прогрессирование опухолевого процесса с метастазами в печени. Начата полихимиотерапия по схеме FOLFIRINOX.

На этом фоне появилась боль в эпигастрии опоясывающего характера, с иррадиацией в поясничную область. При физической нагрузке она усиливалась. Для коррекции болевого синдрома пациент принимал нестероидный противовоспалительный анальгетик кетопрофен с разнонаправленным эффектом по 100 мг 2–3 раза в сутки на протяжении 2 нед. В связи с болевым синдромом средней интенсивности пациенту назначили трамадол в суточной дозе 400 мг. По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости выявлено увеличение размеров опухоли. Болевой синдром нарастал, появилась прорывная боль.

Произведена ротация анальгетиков. Назначен морфин лонг по 30 мг 2 раза в сутки. Благодаря его приему в течение первых суток интенсивность боли снизилась до 1,5 балла. Однако на вторые сутки появились тошнота 2-й степени и рвота 1-й степени, которые значительно снизили аппетит. По поводу этого проведена симптоматическая терапия церукалом, латраном и глюкокортикоидами парентерально. Появились запоры с частотой стула 1 раз в 3 дня. На этом фоне эпизоды рвоты прекратились, однако оставалась тошнота, которая значительно ухудшала прием пищи. В связи с этим дозу морфина снизили до 20 мг/сут. Интенсивность болевого синдрома увеличилась, а тошнота и рвота стали менее выражены. Прием морфина в такой дозировке не позволил адекватно контролировать хронический болевой синдром, а повышение его дозы вновь сопровождалось тошнотой и рвотой.

Учитывая развитие побочных эффектов от приема морфина, существенно нарушающих качество жизни, пациенту назначили препарат Тафалгин по 4 мг подкожно 3 раза в день. Исходную интенсивность боли оценивали по ВАШ. В покое она составила 7 баллов, а при физической нагрузке – 9. После первой инъекции Тафалгина пациент отметил полное исчезновение боли. При введении препарата на второй и последующие дни каких-либо нежелательных явлений больной не отмечал. Средние значения интенсивности болевого синдрома за время лечения были стабильными, составляя 1–1,2 балла. Прорывных болей не наблюдалось. Препарат вводили на протяжении 52 дней.

У пациента значительно улучшилось общее состояние. Восстановился сон, появился аппетит, усилилась физическая активность, потери в весе не отмечал. Это свидетельствует об улучшении качества жизни. Состояние больного позволило провести запланированную химиотерапию без нарушения режима. Сам пациент оценивает Тафалгин как высокоэффективный препарат для контроля болевого синдрома.

Таким образом, приведенный случай свидетельствует о том, что Тафалгин является препаратом выбора при развитии нежелательных явлений, ассоциированных с морфином. Его применение обеспечивает адекватный контроль болевого синдрома, не уступая морфину, и благоприятный профиль безопасности длительное время.

Обсуждение

Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением ткани или напоминающее его [17]. Хроническая боль – постоянная или рецидивирующая боль длительностью 3 и более мес. Она внесена в Международную классификацию болезней 11-го пересмотра как MG30 [18]. Данные литературы последних лет свидетельствуют о тенденции роста распространенности хронического болевого синдрома как на этапах, так и в течение 3 мес по окончании радикального лечения и при прогрессировании опухолевого процесса [8, 19, 20].

Распространенность болевого синдрома зависит от страны. Так, исследования в Южной Америке, Азии и Африке показали более высокую статистически значимую его распространенность по сравнению с исследованиями в Европе. В Африке, например, боль встречается чаще, чем в Северной и Южной Америке, Азии, Австралии, Новой Зеландии [4]. Результаты мета-регрессионного анализа, представленные R. Snijders и соавт. (2023 г.), показали, что частота боли зависит от нозоло-

гии. Так, при раке предстательной железы она статистически значимо ниже, чем при гематологических заболеваниях, раке легкого и молочной железы; различия достоверны [4].

На протяжении последних десятилетий проблемы оценки боли, включая различные аспекты ее лечения у онкологических больных, были и остаются в центре внимания исследователей. Тем не менее значимых успехов в терапии не достигнуто [20]. В настоящее время знания медицинских работников об оценке боли при раке и о применении обезболивающих препаратов часто ограничены [21].

H. Breivik и соавт. (2006 г.) [5] опубликовали результаты компьютеризированного телефонного опроса в 15 европейских странах и Израиле по распространенности, тяжести, лечению и воздействию хронической боли. У 66% респондентов была умеренная боль, у 34% – сильная. Боль постоянного характера отмечали 46% пациентов, в 54% случаев она носила перемежающийся характер. У 59% длительность боли составляла от 2 до 15 лет. Последствия в виде депрессии отмечали 21% пациентов, 61% не могли работать вне дома, 19% потеряли работу, а 13% ее сменили.

В отношении терапии хронической боли, по результатам опроса, оказалось, что 1/3 больных не лечатся, а 2/3 использовали немедикаментозные методы, такие как массаж – 30%, лечебная физкультура – 21% и акупунктура – 13%. Практически 1/2 (53%) пациентов принимали безрецептурные анальгетики, такие как нестероидные противовоспалительные препараты: парацетамол – 43%, слабые опиоиды – 13%; а по рецепту: ингибиторы циклооксигеназы-2 – 36%, сильные опиоиды – 5%. Неадекватно справлялись с болью более 40% больных.

Авторы пришли к заключению, что хроническая боль является серьезной проблемой здравоохранения в Европе и необходимо относиться к ней более серьезно. [5]. Распространенность хронической боли колебалась от 12 до 30%, причем максимальные показатели наблюдали в Норвегии, Польше и Италии, а самая низкая частота встречаемости отмечена в Испании, Ирландии и Великобритании [5].

Известно, что боль мешает функционированию и качеству жизни людей. По данным T. Gutsell и соавт. (2003 г.) [22], у 73–93% пациентов боль была умеренной или сильной [22]. Большинство других исследователей сообщают об умеренной или сильной боли в 62–94% случаев [23]. Прорывную боль отмечали в 51–75% наблюдений [22]. Она обусловлена неэффективностью лечения в конце дозы.

Болевой синдром при раке изнурителен и имеет многогранные последствия. Он поддежит адекватному лечению у 70–90% пациентов, если следовать рекомендациям ВОЗ [10, 24–27]. Несмотря на это, неадекватное обезболивание на сегодняшний день остается глобальной проблемой. Наиболее распространенными ошибками были отказ от круглосуточного приема опиоидов при постоянной боли, а также неспособность предотвратить и лечить побочные эффекты при их назначении [27]. Развитие непереносимости побочных эффектов, связанных с неадекватной анальгезией, является показанием к ротации опиоидов.

В связи с этим разработка новых лекарственных препаратов для полноценного контроля боли на этапах противоопухолевой терапии и паллиативного сопровождения является весьма актуальной проблемой современной онкологии. Одно из таких направлений – разработка селективных молекул, взаимодействующих с μ 1-опиоидными рецепторами и лишенных многих побочных эффектов. Такими свойствами обладают пептиды – уникальный класс фармацевтических соединений, которые являются внутренними сигнальными молекулами для многих физиологических функций.

Представитель этого класса – препарат Тафалгин, отечественный инновационный тетрапептид для лечения хронической боли онкологического генеза. Клинические исследования I–III фазы показали высокую анальгетическую эффективность, сопоставимую с морфином [28]. Он не накапливается в организме, оказывает минимальное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Не обладает эйфорическим действием. При его применении не развива-

ется физическое и психологическое привыкание. Он также обладает низким наркотическим потенциалом при длительном употреблении [11].

В клинической практике для лечения хронического болевого синдрома у больного раком поджелудочной железы мы применяли Тафалгин на протяжении 52 дней, при этом получен выраженный анальгетический эффект, сопоставимый с морфином и имеющий благоприятный профиль безопасности. У пациента повысились физическая активность и аппетит, что свидетельствует об улучшении качества жизни.

Заключение

Чтобы достичь адекватного обезболивания у онкологических больных, необходимы четкие рекомендации и образовательная программа для медицинских работников и пациентов. Мультидисциплинарный подход к терапии боли при раке должен значительно улучшить контроль над ней, а следовательно, и качество жизни. Интенсивность боли и эффективность управления ей во время лечения оценивают с помощью ВАШ.

Приведенный клинический случай свидетельствует о необходимости высокоэффективных и безопасных анальгетиков при лечении хронической боли у онкологических пациентов при плохой переносимости опиоидов. Отечественный инновационный анальгетик Тафалгин позволяет получить

выраженное обезболивающее действие, сопоставимое с морфином. Он обладает благоприятным профилем безопасности и улучшает качество жизни пациентов.

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.

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

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60692-4
- Ferlay JEM, Lam F, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer, Lyon. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>. Accessed: 15.02.2023.
- Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2018 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost i smertnost). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIIO im. PA Gercena – filial FGBU «NMICRadiologii» Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].
- Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, Van den Beuken MHJ. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15:591. DOI:10.3390/cancers15030591
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. DOI:10.1016/j.ejpain.2005.06.009
- Поддубная И.В., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., и др. Диагностика и рациональная терапия хронической боли у онкологических пациентов. Междисциплинарный консенсус экспертов. *Современная Онкология*. 2018;20(2):5–17 [Poddubnaya IV, Yakhno NN, Martynov AI, et al. Diagnosis and rational therapy of chronic pain in cancer patients. Multidisciplinary consensus of expert. *Journal of Modern Oncology*. 2018;20(2):5–17 (in Russian)]. DOI:10.26442/1815-1434_2018.2.5-17
- Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 2001 [Bolevye sindromy u nevrologicheskoy praktike. Pod red. AM Veyna. Moscow: MEDpress-inform, 2001 (in Russian)].
- Evenepoel M, Haenen V, De Baerdemaeker T, et al. Pain Prevalence During Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2022;63(3):e317–35. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2021.09.011
- Hansson PT, Fields HL, Hill RG, et al. Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management Series. Seattle, WA: IASP Press, 2001.
- World Health Organization. Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva, WHO, 1996.
- Абузарова Г.Р., Сарманова Р.Р., Алексеева Г.С., Бражникова Ю.В. Клинический случай применения нового селективного μ 1-опиоидного анальгетика Тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза. *Современная Онкология*. 2022;24(3):314–8 [Abuzarova GR, Sarmanova RR, Alekseeva GS, Brazhnikova YV. A clinical case of the use of a new selective μ 1-opioid analgesic Tafalgina in the treatment of chronic cancer pain. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):314–8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.3.201913
- 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.pub2
- 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
- Колесников Ю.А., Беспалов А.Ю., Драволина О.А., Звартуа З.З. Фармакология мю-опиоидов: пути развития. СПб: ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2021 [Kolesnikov YuA, Besspalov AYU, Dravolina OA, Zvartau EE. Farmakologiya myu-opioidov: puti razvitiya. Saint Petersburg: FGBOU VO PSPbGМУ im. akad. IP Pavlova, 2021 (in Russian)].
- Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р., и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Онкология головы и шеи*. 2022;12(2):89–107 [Kosorukov VS, Abuzarova GR, Zakharochkina ER, et al. Tafalgina is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors*. 2022;12(2):89–107 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
- 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. The efficacy and safety of Tafalgina in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(5):38–48 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20221105138
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–82. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001939
- Международная классификация болезней 11 пересмотра. Режим доступа: https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/ru/release. Ссылка активна на 20.02.2023 [МКБ 11. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznej 11 peresmotra. Available at: https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/ru/release. Accessed: 20.02.2023 (in Russian)].
- Brooks JV, Poague C, Formagini T, et al. Palliative Care's Role Managing Cancer Pain During the Opioid Crisis: A Qualitative Study of Patients, Caregivers, and Clinicians. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60(6):1127–35.e2. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2020.06.039
- Van den Beuken-Van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, et al. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070–90.e9. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
- Saifan AR, Bashayreh IH, Al-Ghabeesh SH, Batiha AM, et al. Exploring factors among healthcare professionals that inhibit effective pain management in cancer patients. *Cent Eur J Nurs Midwif*. 2019;10(1):967–76. DOI:10.15452/CEJNM.2019.10.0003
- Guttsell T, Walsh D, Zhukovsky DS, et al. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. *Am J Hosp Palliat Care*. 2003;20(2):140–8. DOI:10.1177/10499091030200213
- Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. *Pain*. 1982;14(3):303–10. DOI:10.1016/0304-3959(82)90137-3
- Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987;59(4):850–6. DOI:10.1002/1097-0142(19870215)59:4<850::aid-cnrc2820590432>3.0.co;2-1
- Grond S, Zech D, Schug SA, et al. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage*. 1991;6(7):411–22. DOI:10.1016/0885-3924(91)90039-7
- Walker VA, Hoskin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 1988;3(3):145–9. DOI:10.1016/0885-3924(88)90160-1
- Shaheen PE, Legrand SB, Walsh D, et al. Errors in Opioid Prescribing: A Prospective Survey in Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(4):702–11. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2009.09.009
- Иванова Е.А., Воронина Т.А., Коробов Н.В., Косоруков В.С. Изучение длительности и дозозависимости анальгетического действия тетрапептида Н-ТЯР-D-ARG-PHE-GLY-NH₂ (Тафалгин) – в сравнении с морфином гидрохлоридом. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(9):8–12 [Ivanova EA, Voronina TA, Korobov NV, Kosorukov VS. Study of the duration and dose-response relationship of the analgesic action of the tetrapeptide H-TYR-D-ARG-PHE-GLY-NH₂ (Tafalgina), a synthetic derivative of dermorphine, in comparison with morphine hydrochloride. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2022;56(9):8–12 (in Russian)].



Статья поступила в редакцию /
The article received: 28.02.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.03.2023

Влияние трансфузии донорских и аутоэритроцитов на онкологические результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом

М.И. Волкова^{1,2}, П.И. Феоктистов³, А.К. Бегалиев², А.Р. Шин³, В.Б. Матвеев³, А.О. Приходченко⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴АНО «Научно-образовательный центр “Евразийская онкологическая программа” ЕАФО», Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Единственным эффективным методом лечения рака почки с опухолевым тромбозом нижней полой вены (НПВ) является хирургический. Нефрэктомия с тромбэктомией (НЭТЭ), как правило, сопровождается клинически значимой кровопотерей. Вопрос влияния методов кровосбережения с применением аппаратной реинфузии аутоэритроцитов (АРА) или замещения потери крови донорскими эритроцитами (ДЭ) на результаты НЭТЭ изучен недостаточно.

Цель. Изучить частоту нарушений системы гемостаза при использовании интраоперационной АРА, а также влияние АРА и трансфузий ДЭ на специфическую (СВ), безрецидивную (БРВ) и безпрогрессивную (БПВ) выживаемость пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР) после НЭТЭ. **Материалы и методы.** В обсервационное исследование включены медицинские данные 507 больных ПКР с опухолевым тромбозом НПВ, оперированных в объеме НЭТЭ. Медиана объема кровопотери составила 4000 мл [2000–6500]. В 312 (61,5%) наблюдениях для возмещения кровопотери применили АРА без лейкоцитарного фильтра (медиана объема возвращенных аутоэритроцитов – АЭ – 1140 мл [700; 1900]). Трансфузия ДЭ потребовалась в 387 (76,3%) случаях, медиана количества перелитых доз ДЭ составила 3 [1; 5]. Выписаны из стационара 475 (93,7%) больных. Медиана наблюдения за всеми выжившими пациентами составила 24 (1–189) мес.

Результаты. Показания к кровозамещению (ДЭ и АЭ) прямо взаимосвязаны с категориями pN ($r=0,101$; $p=0,024$) и pT ($r=0,091$; $p=0,040$) соответственно. Использование АЭ не оказывало значимого влияния на частоту нарушений системы гемостаза и коагулопатических осложнений по сравнению с другими методами замещения кровопотери: 6,8% (21/311) vs 4,7% (9/193); $p=0,227$; 5,1% (16/311) vs 4,1% (8/193); $p=0,394$ соответственно. Не выявлено влияния АРА на СВ, БРВ (для радикально оперированных пациентов) и БПВ (для подвергнутых циторедуктивным операциям больных) после НЭТЭ. Отмечено ухудшение СВ пациентов, получавших трансфузии ДЭ, по сравнению с больными, которым переливание ДЭ не производилось (отношение рисков 0,4; 95% доверительный интервал 0,1–0,9; $p=0,048$). Влияния переливаний ДЭ на БРВ и БПВ не выявлено.

Заключение. Интраоперационная АРА является эффективным и безопасным методом коррекции анемии, не приводящим к повышению риска развития коагулопатических осложнений и снижению показателей выживаемости. Отказ от лейкоцитарного фильтра в процессе заготовки АЭ не влечет за собой ухудшения среднесрочных онкологических результатов хирургического лечения ПКР с опухолевым тромбозом НПВ. Влияние трансфузии ДЭ на выживаемость больных ПКР после НЭТЭ требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак почки, нефрэктомия, тромбэктомия, cell-saver, аппаратная реинфузия аутоэритроцитов, донорские эритроциты, выживаемость

Для цитирования: Волкова М.И., Феоктистов П.И., Бегалиев А.К., Шин А.Р., Матвеев В.Б., Приходченко А.О. Влияние трансфузии донорских и аутоэритроцитов на онкологические результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом. Современная Онкология. 2023;25(1):133–139. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202103

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отделения №8 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Феоктистов Павел Игоревич – канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог, ст. науч. сотр. отд-ния анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-6024-5817

Бегалиев Адилет Каныбекович – канд. мед. наук, врач онкоурологического отделения ГБУЗ «ГКОБ №1». ORCID: 0000-0002-0755-7421

Шин Александр Радионович – канд. мед. наук, зав. отд-нием анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3595-3472

Матвеев Всеволод Борисович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7748-9527

Приходченко Алексей Олегович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., советник дир. АНО ЕАФО, рук. направления анестезиологии и интенсивной терапии «Health-Direct». ORCID: 0000-0002-4770-0034

✉ **Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Pavel I. Feoktistov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-6024-5817

Adilet K. Begaliev – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1. ORCID: 0000-0002-0755-7421

Alexandr R. Shin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3595-3472

Vsevolod B. Matveev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7748-9527

Aleksey O. Prikhodchenko – Cand. Sci. (Med.), Scientific and Educational Center “Eurasian Cancer Program EAFO”. ORCID: 0000-0002-4770-0034

Effect of transfused donor and autoerythrocytes on the oncological outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma with tumor-related venous thrombosis: observational study

Maria I. Volkova^{✉1,2}, Pavel I. Feoktistov³, Adilet K. Begaliev², Alexandr R. Shin³, Vsevolod B. Matveev³, Aleksey O. Prikhodchenko⁴

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

²City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Scientific and Educational Center "Eurasian Cancer Program EAF0", Moscow, Russia

Abstract

Background. The only effective treatment for renal cell carcinoma with tumor inferior vena cava (IVC) thrombosis is surgery. Nephrectomy with thrombectomy (NETE) is usually associated with clinically significant blood loss. The role of blood-sparing methods using autoerythrocyte reinfusion device (ARD) or replacement of blood loss with donor erythrocytes (DE) on the outcomes of NETE has not been well studied.

Aim. To study the rate of hemostasis disorders with intraoperative ARD use, as well as the effect of ARD and DE transfusions on specific (SS), relapse-free (RFS), and progression-free (PFS) survival of patients with renal cell carcinoma (RCC) after NETE.

Materials and methods. The observational study included medical data of 507 patients with RCC and tumor IVC thrombosis operated after NETE. The median volume of blood loss was 4000 [2000–6500] mL. In 312 (61.5%) patients, ARD without a leukocyte filter was used to compensate for blood loss (median volume of reinfused autoerythrocytes – AE was 1140 [700; 1900] mL). Transfusion of DE was required in 387 (76.3%) cases; the median number of DE transfused doses was 3 [1; 5]; 475 (93.7%) patients were discharged from the hospital. The median follow-up of all surviving patients was 24 (1–189) months.

Results. Indications for blood transfusions (DE and AE) were directly correlated to the pN ($r=0.101$; $p=0.024$) and pT ($r=0.091$; $p=0.040$) categories, respectively. The use of AE had no significant effect on the rate of hemostasis disorders and coagulopathic complications compared to other methods of blood loss replacement: 6.8% (21/311) vs 4.7% (9/193), $p=0.227$; 5.1% (16/311) vs 4.1% (8/193), $p=0.394$, respectively. ARD had no effect on SS, RFS (after radical surgery), and PFS (after cytoreductive surgery) after NETE. There was a reduction of SS in patients who received DE transfusions compared to those who did not (hazard ratio 0.4; 95% confidence interval 0.1–0.9; $p=0.048$). The effects of DE transfusions on RFS and PFS were not identified.

Conclusion. Intraoperative ARD use is an effective and safe method of correcting anemia, which does not increase the risk of coagulopathic complications or decrease survival rates. The non-use of the leukocyte filter during AE preparation does not worsen the medium-term oncological results of RCC surgical treatment with tumor IVC thrombosis. The effect of DE transfusion on the survival of RCC patients after NETE requires further research.

Keywords: renal cell carcinoma, nephrectomy, thrombectomy, cell-saver, autoerythrocyte reinfusion device, donor erythrocytes, survival

For citation: Volkova MI, Feoktistov PI, Begaliev AK, Shin AR, Matveev VB, Prikhodchenko AO. Effect of transfused donor and autoerythrocytes on the oncological outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma with tumor-related venous thrombosis: observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):133–139. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202103

Как почки характеризуется способностью к опухолевой венозной инвазии с формированием тромба, распространяющегося по просвету почечной вены в нижнюю полую вену (НПВ) и ее притоки, а также правые отделы сердца. Опухолевый тромбоз развивается у 4–19% больных почечно-клеточным раком (ПКР). Единственным эффективным методом лечения данной категории пациентов является хирургический [1]. Методика нефрэктомии с тромбэктомией (НЭТЭ) предполагает вскрытие просвета НПВ, что, несмотря на сосудистый контроль, как правило, сопровождается клинически значимой кровопотерей [2–4]. Восполнение кровопотери донорскими эритроцитами (ДЭ) помимо общеизвестных универсальных проблем (аллергических реакций, гемолиза, передачи патогенных агентов, увеличения частоты послеоперационных осложнений), по мнению некоторых авторов, способно индуцировать снижение противоопухолевого иммунитета и потенциально может приводить к ухудшению результатов лечения онкологических больных [5, 6]. Привлекательной альтернативой трансфузии ДЭ, позволяющей избежать перечисленных осложнений, является аппаратная реинфузия аутоэритроцитов (АРА). Однако методика АРА теоретически может быть ассоциирована с повышением риска коагулопатических ос-

ложнений и гематогенного метастазирования. Вопрос безопасности использования методов кровосбережения с применением АРА или замещения потери крови ДЭ у больных, подвергнутых НЭТЭ, изучен недостаточно. Настоящее исследование посвящено изучению частоты нарушений системы гемостаза при использовании интраоперационной АРА, а также влияния АРА и трансфузий ДЭ на специфическую (СВ), безрецидивную (БРВ) и безпрогрессивную (БПВ) выживаемость у данной категории пациентов, оперированных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Материалы и методы

В observationalное исследование включены медицинские данные 507 больных ПКР с опухолевым тромбозом НПВ, оперированных в объеме НЭТЭ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (ранее – РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) с 1971 по 2019 г. Медиана возраста составила 58 (52–65) лет. Соотношение мужчин и женщин – 2:1. У всех пациентов диагностирован ПКР с опухолевым тромбозом НПВ, который в 359 (70,8%) случаях исходил из правой почечной вены. Протяженная венозная инвазия с краниальной границей тромба выше нижней границы печени имела место в 266 (52,5%) случаях. Регионарные метастазы верифицированы

у 131 (25,8%) пациента, отдаленные метастазы диагностированы у 164 (32,3%) больных. Во всех случаях опухоль почки имела строение ПКР, при этом доминировали светлоклеточные аденокарциномы – 464 (91,5%). Грейд 3 выявлен в 241 (47,5%) препарате (табл. 1).

Всем пациентам выполнена НЭТЭ из НПВ, в 87 (17,2%) случаях – из правых отделов сердца, с использованием ранее описанных нашей исследовательской группой методик, разработанных для хирургического лечения ПКР с опухолевым тромбозом разных уровней [1]. Во всех наблюдениях выделяли опухолево-пораженную почку и НПВ на уровне тромбоза, после чего осуществляли ее временное пережатие на этапе кавотомии, тромбэктомии ниже и выше границ тромба; также пережимались контралатеральная почечная вена и при протяженном тромбозе – гепатодуоденальная связка. Контроль верхней границы тромба при внутрисердечном распространении опухоли осуществляли после экстракции опухолевых масс в кавотомический разрез. После удаления опухолево-пораженной почки с тромбом дефект венозной стенки ушивали и восстанавливали венозный кровоток. Сорока пяти (8,9%) пациентам симультанно или метакронно с НЭТЭ произведено радикальное удаление солитарных метастазов различных локализаций.

Медиана времени операции составила 210 мин [180–250], кровопотери – 4000 мл [2000–6500]; острая массивная кровопотеря (потеря 50% и больше объема циркулирующей крови – ОЦК в течение 3 ч) отмечена в 222 (43,8%) случаях. В 312 (61,5%) наблюдениях применили метод АРА, используя аппарат типа cell-saver (BRAT 2 – Cobe, США; Compact A – Dideco, Италия; Cell-saver 5+ – Haemonetics, США). Медиана объема собранного раневого отделяемого достигла 3800 мл [2300; 6300], что составило 70% [55,7; 79] объема всей интраоперационной кровопотери. Медиана объема возвращенных аутоэритроцитов (АЭ) равнялась 1140 мл [700; 1900], что составило 11,3% [8,1; 15,3] от общего объема инфузии во время анестезии. Возврат АЭ производили без лейкоцитарного фильтра. У 5 (1,0%) пациентов с опухолевым тромбозом до правых отделов сердца НЭТЭ выполнена в условиях параллельного кровообращения, осуществлявшегося аппаратом искусственного кровообращения без фармакоологической кардиоплегии, при этом для сбора раневого отделяемого применяли вакуум-аспиратор аппарата типа cell-saver одновременно с коронарным отсосом аппарата искусственного кровообращения. Трансфузия ДЭ потребовалась в 387 (76,3%) случаях, медиана количества перелитых доз ДЭ составила 3 [1; 5].

Госпитальная летальность составила 6,3% (32 пациента), включая операционную летальность, достигшую 0,6% (3 пациента). Выписаны из стационара 475 (93,7%) больных. Радикально оперированные выжившие 362 (71,4%) пациента в дальнейшем находились под динамическим наблюдением. Семидесяти пяти (14,8%) из 113 (22,3%) выживших пациентов после циторедуктивной НЭТЭ проводилась системная противоопухолевая терапия, 38 (7,5%) пациентов с синхронными метастазами дополнительного лечения не получили.

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, формализованы с помощью кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводили при использовании блока программ IBM SPSS Statistics 19.0 для Windows. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), 1-го (Q1) и 3-го (Q3) квартилей. Временные показатели наблюдения за пациентами представлены в виде Me, минимума (min) и максимума (max). Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали для всех 507 пациентов от даты хирургического вмешательства до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины, СВ – для всех 507 пациентов от даты хирургического вмешательства до даты последнего наблюдения или смерти от прогрессирования рака почки, БРП – для радикально оперированных больных от даты радикального хирургического вмешательства до даты последнего наблюдения или рецидива, БПВ – для нерадикально оперированных больных с метастазами от даты циторедуктивного хирургического

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Характеристика	Пациенты (n=507)	
	абс.	%
Возраст, медиана (min–max)	57 (16–79)	
Мужской пол	342	67,5
Уровень опухолевого тромба		
Периренальный	115	22,7
Подпеченочный	126	24,9
Внутрипеченочный	130	25,6
Наддиафрагмальный	136	26,8
Категория pT		
pT3a	119	23,5
pT3b	238	46,9
pT3c	132	26,0
pT4	18	3,6
Категория pN+	131	25,8
Отдаленные метастазы	164	32,3
Светлоклеточный ПКР	464	91,5
Грейд G3–4	241	47,5
Нефрэктомия, тромбэктомия	507	100,0
Радикальное удаление отдаленных метастазов	45	8,9
Искусственное кровообращение + коронарный отсос	5	1,0
Трансфузия ДЭ	312	61,5
Интраоперационное сохранение АЭ	387	76,3
Радикальное хирургическое лечение	383	75,5
Системная противоопухолевая терапия после операции	75	14,8

го вмешательства до даты последнего наблюдения или прогрессирования ПКР. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений непрерывных признаков строили ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение анализируемых признаков, наиболее значимое для составления прогноза, и использовали его для бинаризации. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне, составляющем меньше 0,01. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости определяли с помощью теста log-rank; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Cox.

Результаты

Закономерно объем кровопотери, в том числе развитие острой массивной кровопотери, прямо коррелировал с характеристиками распространенности опухолевого процесса, включая категорию pT и протяженность опухолевого тромбоза НПВ, а также наличие регионарных и отдаленных метастазов ($p < 0,05$ для всех). Частота трансфузий ДЭ имела прямую взаимосвязь с объемом кровопотери ($r = 0,128$; $p = 0,012$). Частота использования АРА не коррелировала с объемом кровопотери ($r = 0,093$; $p = 0,070$). Показания к кровозамещению (ДЭ и АЭ) были прямо взаимосвязаны с категориями pN ($r = 0,101$; $p = 0,024$) и pT ($r = 0,091$; $p = 0,040$) соответственно.

По данным коагулограммы и/или тромбэластометрии коагулопатия в послеоперационном периоде диагностирована у 30 (5,9%), коагулопатические осложнения – у 24 (4,8%) из 504 больных, поступивших в отделение реанимации. Частота нарушений системы гемостаза и коагулопатических осложнений не различалась у пациентов с использованием АЭ и без их использования: 6,8% (21/311) vs 4,7% (9/193); $p = 0,227$; 5,1% (16/311) vs 4,1% (8/193); $p = 0,394$ соответственно.

Медиана наблюдения за всеми выжившими пациентами составила 24 (1–189) мес; за радикально оперированными – 28 (1–189) мес, за подвергнутыми циторедуктивной операци-

Таблица 2. Факторы прогноза выживаемости (регрессионный анализ Cox)
Table 2. Survival prediction factors (Cox regression analysis)

Фактор	Значимость	ОР	95,0% ДИ для ОР	
			нижняя	верхняя
СВ всех пациентов				
Категория pT1–2 vs pT3–4	0,385	0,771	0,429	1,386
Категория pN0 vs pN+	0,001	0,377	0,212	0,672
Категория M0 vs M1	0,000	0,266	0,149	0,476
Грейд G1–2 vs G3–4	0,081	0,578	0,313	1,070
Тромбоз ниже vs выше нижней границы печени	0,053	0,482	0,230	1,010
Нет vs есть возврат АЭ	0,871	1,008	0,931	1,927
Нет vs есть трансфузия ДЭ	0,045	0,378	0,146	0,976
БРВ радикально оперированных больных				
Категория pN0 vs pN+	0,000	0,295	0,167	0,519
Категория M0 vs M1	0,000	0,280	0,146	0,535
Грейд G1–2 vs G3–4	0,405	0,795	0,464	1,363
Нет vs есть трансфузия ДЭ	0,642	1,024	0,928	1,130
Нет vs есть возврат АЭ	0,356	0,741	0,391	1,402
БПВ нерадикально оперированных больных				
Категория pN0 vs pN+	0,210	0,675	0,365	1,248
Грейд G1–2 vs G3–4	0,081	0,496	0,225	1,091
Нет vs есть трансфузия ДЭ	0,691	0,978	0,879	1,089
Нет vs есть возврат АЭ	0,612	1,213	0,576	2,553

ям – 23 (1–106) мес. Рецидив зарегистрирован у 82 (22,7%) из 362 радикально оперированных больных: местный – 7 (1,9%), местный и метастазы – 10 (2,0%), метастазы – 65 (18,8%). Медиана времени до рецидива – 23,7 (1,0–149,0) мес. Прогрессирование развилось у 55 (48,7%) из 113 пациентов, подвергнутых циторедуктивной операции; медиана времени до прогрессирования – 8,0 (4,0–12,8) мес. Из 507 оперированных больных 361 (71,2%) жив: 248 (48,9%) – без признаков болезни, 113 (22,3%) – с метастазами; 146 (28,8%) умерли: 75 (14,8%) – от рака почки, 20 (4,0%) – от других причин, с метастазами, 19 (3,7%) – от других причин, без метастазов, 32 (6,3%) – от осложнений лечения.

Двухлетняя ОВ и СВ всех пациентов составили 70,3 и 82,1% соответственно; БРВ радикально оперированных больных достигла 76,3%, БПВ пациентов, перенесших циторедуктивную операцию и получавших системную терапию или находящихся под динамическим наблюдением, – 33,9%.

Ранее нашей исследовательской группой опубликованы развернутые результаты исследования факторов прогноза выживаемости больных ПКР после НЭТЭ [1]. В настоящем исследовании в связи со значительным вкладом госпитальной летальности в показатели ОВ для корректной оценки влияния методов кровезамещения на онкологические результаты лечения ПКР проведен анализ СВ, БРВ и БПВ.

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между смертью от ПКР и объемом кровопотери ($r=-0,002$; $p=0,996$), а также количеством перелитых доз ДЭ ($r=0,058$; $p=0,196$). В однофакторном анализе отмечена тенденция к снижению СВ пациентов, перенесших трансфузию ДЭ, по сравнению с больными, которым не производилась аллогенная трансфузия (2-летняя СВ – 80,3%, медиана СВ – 139,8 мес vs 90,4%, медиана не достигнута; $p=0,050$). Возврат АЭ значимого влияния на СВ не оказывал (2-летняя СВ у пациентов, перенесших трансфузию АЭ, – 81,7%, медиана СВ не достигнута, у больных без трансфузии АЭ – 82,9%, медиана – 128,6 мес; $p=0,932$); рис. 1. В когорте пациентов, включенных в данную работу, однофакторный анализ выявил негативное влияние на СВ категории pT>pT3a (медиана СВ – 139,9 мес vs 164,9 мес; $p=0,015$), категории pN>pN0 (медиана СВ – 50,3 мес vs не достигнута; $p<0,0001$), наличия отдаленных метастазов (ме-

диана СВ – 59,4 мес vs не достигнута; $p<0,0001$), распространения тромба выше нижней границы печени (медиана СВ – 128,6 мес vs не достигнута; $p=0,046$), а также грейда G>G2 (медиана СВ – 98,3 мес vs не достигнута; $p<0,0001$). Многофакторный анализ подтвердил независимое негативное прогностическое влияние на СВ категории pN+ (отношение рисков – ОР 0,4, 95% доверительный интервал – ДИ 0,2–0,7; $p<0,0001$); отдаленных метастазов (ОР 0,3, 95% ДИ 0,1–0,5; $p<0,0001$) и трансфузии ДЭ (ОР 0,4, 95% ДИ 0,1–0,9; $p=0,045$); табл. 2, рис. 2. После подбора больных, получивших и не получивших аллогенную трансфузию, по индексу соответствия методом обратной вероятности распределения в лечебные группы независимая прогностическая значимость переливания ДЭ для СВ сохраняется (ОР 0,4, 95% ДИ 0,1–0,9; $p=0,048$) наряду с независимым влиянием на прогноз других ранее выделенных факторов риска.

Корреляционный анализ не установил взаимосвязи между рецидивом ПКР после радикального хирургического вмешательства и объемом кровопотери ($r=-0,052$; $p=0,325$), а также количеством перелитых доз ДЭ ($r=0,006$; $p=0,903$). Не выявлено влияния на БРВ переливания любого объема ДЭ (медиана БРВ без переливания – 82,1 мес, с переливанием – 100,0 мес; $p=0,515$), а также возврата АЭ (медиана БРВ без аутооттрансфузии – 89,0 мес, с аутооттрансфузией – 100,0 мес; $p=0,864$). В однофакторном анализе продемонстрировано значимое снижение БРВ у пациентов с регионарными (медиана БРВ – 103,6 мес vs 25,0 мес; $p<0,0001$) и отдаленными метастазами (медиана БРВ – 138,0 мес vs 18,9 мес; $p<0,0001$), а также грейдом G3–4 (медиана БРВ – 138,0 мес vs не достигнута; $p=0,045$). В многофакторном анализе подтверждена прогностическая значимость категорий pN (ОР 0,3, 95% ДИ 0,2–0,5; $p<0,0001$) и M (ОР 0,3, 95% ДИ 0,1–0,5; $p<0,0001$); см. табл. 2.

Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь между прогрессированием ПКР после циторедуктивных вмешательств с объемом кровопотери ($r=0,185$; $p=0,050$), а также количеством доз перелитых ДЭ ($r=0,221$; $p=0,019$). По координатам ROC-кривой выделены потенциально значимые для прогноза пограничные значения количества доз перелитых ДЭ (1 единица и больше) и объема кровопотери (30% и больше ОЦК). В однофакторном анализе не подтверж-

дено значимого влияния трансфузий ДЭ на БПВ ($p=0,187$), хотя медиана БПВ оказалась выше в подгруппе пациентов, которым переливание не производилось (60,2 мес vs 11,9 мес соответственно). Кровопотеря 30% ОЦК и больше также достоверно не влияла на БПВ ($p=0,655$), однако была ассоциирована со снижением медианы БПВ с 18,8 до 9,3 мес. Возврат АЭ не продемонстрировал прогностической значимости в отношении БПВ (медиана БПВ без возврата АЭ – 11,4 мес, с возвратом – 12,3 мес; $p=0,978$). В однофакторном анализе категория pN+ (медиана БПВ – 9,9 мес vs 20,3 мес; $p=0,009$) и грейд G3–4 продемонстрировали достоверное негативное влияние на БПВ (медиана БПВ – 32,9 мес vs 4,6 мес; $p=0,028$). Независимая значимость данных факторов не нашла подтверждения в многофакторном анализе (см. табл. 2).

В связи с малым количеством пациентов, оперированных в условиях параллельного кровообращения, для данной подгруппы больных приведены только описательные данные. Двое из 5 пациентов умерли в стационаре от полиорганной недостаточности. Ни у одного из 3 выписанных больных не зарегистрировано рецидивов ПКР при наблюдении в течение 11–62 мес; 2 пациента умерли без признаков прогрессирования рака почки через 39 и 62 мес после операции, 1 больной жив без признаков болезни в течение 11 мес.

Обсуждение

Несмотря на совершенствование хирургической техники и использование приемов, направленных на повышение безопасности операции, НЭТЭ остается вмешательством, ассоциированным со значительным объемом кровопотери, колеблющимся, по данным разных авторов, от 200 до 16 тыс. мл [2–4]. На показатели потери крови во время операции влияют размер опухоли, протяженность тромба и его инвазия в сосудистую стенку, продолжительность операции, предоперационная эмболизация почечной артерии, использование методик экстракорпорального кровообращения и опыт хирурга. В нашем исследовании доминировали большие ПКР с протяженным опухолевым тромбозом НПП, и кровопотеря составила от 300 до 35 тыс. мл.

Стандартным методом восполнения ОЦК является инфузия плазмозамещающих растворов в сочетании с трансфузией компонентов донорской крови. Количество перелитых доз ДЭ во время НЭТЭ, по данным литературы, весьма вариabельно (от 0 до 91 дозы), как и сроки трансфузии (в течение всего периоперационного периода). Некоторые исследования продемонстрировали связь между периоперационной аллогенной трансфузией и ухудшением онкологических результатов лечения больных ПКР. Ретроспективный анализ базы данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) выделил переливание ДЭ в качестве независимого фактора риска уменьшения СВ и ОВ у 14 379 пациентов, подвергнутых хирургическому лечению рака почки [7]. В серии из 2138 пациентов, которым выполнили радикальную нефрэктомия или резекцию почки по поводу ПКР, аллогенная трансфузия была независимо связана с уменьшением общей 5-летней выживаемости, при этом риск смерти увеличивался с каждой единицей перелитых ДЭ [8]. В нашем исследовании полученные данные, свидетельствующие о достоверном снижении СВ у больных ПКР, подвергнутых трансфузии ДЭ во время НЭТЭ. Несмотря на уменьшение медиан БРВ и БПВ пациентов с аллогенной трансфузией, разница результатов с группой больных, которым трансфузия ДЭ не производилась, не достигла статистической значимости, что связано с малой выборкой пациентов, которым интраоперационно не потребовались ДЭ. В связи с этим мы полагаем, что полученные результаты сомнительны, требуют дальнейшего изучения и не могут быть использованы для формирования каких-либо рекомендаций. В отличие от B. Linder и соавт. (2014 г.) [8] мы не зарегистрировали влияния объема перелитых ДЭ на выживаемость. Клинические данные, свидетельствующие о потенциальных рисках прогрессирования злокачественных опухолей после аллогенной трансфузии, подтверждаются исследованиями на животных. Так, S. Atzil и

Рис. 1. СВ больных раком почки с опухолевым тромбозом НПП, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, в зависимости от применения АРА.
Fig. 1. Specific survival (SS) of patients with renal cell carcinoma with tumor inferior vena cava (IVC) thrombosis after nephrectomy and thrombectomy, depending on the autotransfusion device use.

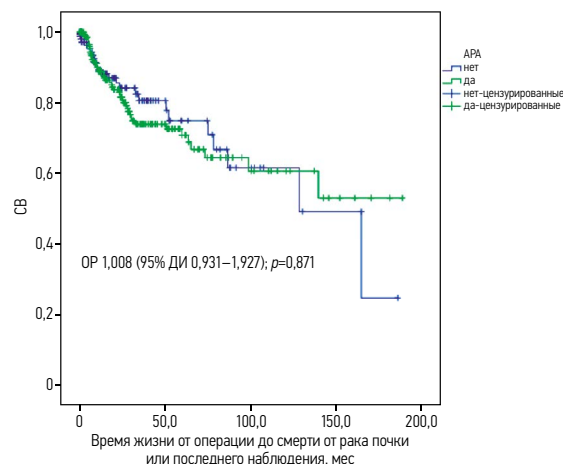
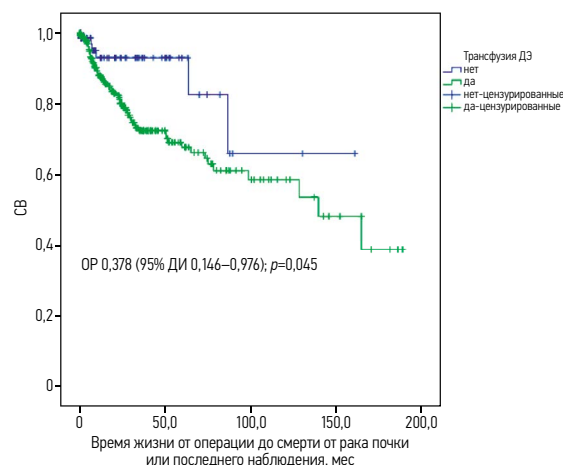


Рис. 2. СВ больных раком почки с опухолевым тромбозом НПП, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, в зависимости от трансфузий ДЭ.
Fig. 2. SS of patients with renal cell carcinoma with tumor IVC thrombosis after nephrectomy and thrombectomy, depending on the donor erythrocytes transfusion.



соавт. (2013 г.) показали, что гемотрансфузия являлась независимым значимым фактором риска прогрессирования и смерти от злокачественных опухолей у мышей (аденокарциномы молочной железы MADB106 и лейкемии CRNK-16), при этом эритроциты обладали наиболее выраженным негативным эффектом по сравнению с другими компонентами крови [9]. Некоторые авторы полагают, что ухудшение онкологических результатов хирургического лечения злокачественных опухолей у реципиентов ДЭ может быть опосредовано острым подавлением иммунной системы и активацией факторов роста опухолевых клеток [10]. Тем не менее трансфузия ДЭ является неотъемлемой составляющей интраоперационной коррекции анемии, в том числе у пациентов с противопоказаниями к применению методов АРА. Поддержание целевых значений интраоперационного уровня гемоглобина, составляющих 7–8 г/дл и больше для пациентов без клинически значимых сопутствующих заболеваний и достигающих 9–10 г/дл у больных с тяжелым коморбидным фоном, абсолютно необходимо для предотвращения непереносимых осложнений периоперационного периода, и в ряде случаев трансфузия ДЭ является предпочтительным методом, обеспечивающим высокую скорость возмещения кровопотери [11].

Риски, связанные с переливанием ДЭ, включая гемолитические, фебрильные, аллергические реакции, увеличение частоты

ты послеоперационных осложнений, возможное инфицирование реципиента и потенциальное ухудшение онкологических результатов, делают методы кровосбережения особенно привлекательными. Для сокращения частоты интраоперационных аллогенных трансфузий возможно использование следующих методик: предоперационного аутодонорства, острой нормоволемической гемодилюции и АРА. Применение первых двух методов требует строгого отбора больных и имеет ряд ограничений, включая исходную анемию и тромбоцитопению, нарушения ритма сердца, коронарную недостаточность, наличие очага инфекции, заболевания легких, печени и почек, выбор гемодилютанта. Для коррекции послеоперационной анемии допустима стимуляция образования эритроцитов путем введения препаратов железа, фолиевой кислоты и эритропоэтинов. Несмотря на снижение потребности в послеоперационном переливании ДЭ, срок реализации эффекта данных методов (от 7 сут для выработки эквивалента 1 дозы ДЭ) делает их неприемлемыми в качестве единственного способа коррекции последствий умеренных и массивных кровопотерь [12].

Методика АРА заключается в заборе крови пациента непосредственно из операционного поля с помощью двухпросветного вакуум-аспиратора, где раневое отделяемое стабилизируется антикоагулянтом (гепарин), после чего фильтруется в кардиотомном резервуаре. Следующим этапом является промывка изотоническим раствором натрия хлорида и сепарация собственных эритроцитов от микроагрегатов, раствора антикоагулянта, активированных факторов свертывания, свободного гемоглобина и других нежелательных примесей, содержащихся в плазме изливаемой крови. Конечным продуктом является суспензия АЭ с гематокритом 55–65%, доступная для немедленного переливания. Весь цикл заготовки АЭ обычно занимает менее 10 мин [13]. По данным ряда исследований, доля интактных эритроцитов в заготовленной аутоэритроцитарной суспензии эквивалентна таковой в периферической крови [14], а выживаемость ^{51}Cr -меченных эритроцитов *in vivo* в течение 30 сут после АРА (43%) сопоставима с выживаемостью эритроцитов после переливания гемолитической (40%) и аутологичной (41%) крови [15].

Использование АРА у больных ПКР с тромбозом НПВ, оперированных в объеме НЭТЭ, теоретически ассоциировано с потенциальным риском диссеминации опухоли. Исследования *in vitro*, а также некоторые клинические наблюдения продемонстрировали, что в полученной методом АРА взвеси АЭ у онкологических пациентов, включая больных ПКР, сохраняются жизнеспособные опухолевые клетки [16, 17]. Однако *in vivo* факт метастазирования в результате трансфузии АЭ со злокачественными клетками не подтвержден. Косвенным свидетельством отсутствия риска развития метастазов при введении в системный кровоток клеток опухоли является наличие циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови у онкологических больных, не имеющих диссеминации опухолевого процесса. Так, по данным Р. Klezl и соавт. (2020 г.), ЦОК выявляются у 86,7% больных ПКР без отдаленных метастазов, являющихся кандидатами для хирургического лечения [18]. К тому же доказано, что при стандартной мобилизации опухоли хирургическим количеством ЦОК увеличивается на несколько порядков. Но только от 0,000001 до 0,01% из этих ЦОК потенциально являются источником развития гематогенных метастазов, для формирования которых требуется микроокружение с определенными характеристиками [цит. по 19, 20]. Последний метаанализ данных 34 наблюдательных исследований, сравнивавший результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями разных локализаций, которым проводилось возмещение кровопотери с применением методики АРА ($n=3161$), и больных, перенесших операцию без кровозамещения ($n=745$), с трансфузией ДЭ ($n=4113$) или предоперационно заготовленных АЭ ($n=484$) показал, что АРА значимо снижает риск рецидива онкологического заболевания (отношение шансов 0,76; 95% ДИ 0,64–0,90) [21].

В нашей серии наблюдений, включившей 507 больных ПКР после НЭТЭ, метод АРА применялся в 75,5% случа-

ев, при этом мы не отметили влияния АЭ на БРВ, БПВ и СВ наших пациентов. Ограниченным опытом использования АРА при ПКР с опухолевым тромбозом НПВ располагают и другие авторы. Так, D. Moskowitz и соавт. (2002 г.) описали возврат 3 тыс. мл АЭ во время радикальной НЭТЭ и правого предсердия без ранних осложнений, но об отдаленном исходе у пациента не сообщалось [22]. R. Casey и соавт. (2013 г.) применяли АРА в сочетании с искусственным кровообращением во время 10 операций при ПКР с опухолевым тромбозом НПВ и правого предсердия. Один пациент умер в послеоперационном периоде от тампонады перикарда, развившейся на фоне гепарин-индуцированной тромбоцитопении. При медиане наблюдения 46 мес еще 7 пациентов умерли, 2 живы (1 – с метастазами). Делать какие-либо выводы о безопасности АРА на основании приведенных результатов не представляется возможным [23]. Также опубликованы некоторые данные о результатах использования АРА во время операций по поводу локализованного ПКР. Так, АРА применялась во время радикальной нефрэктомии у 13 пациентов с медианой кровопотери 1125 мл, при этом медиана возвращенных АЭ составила 463 мл. Рецидивы развились у 2 из 13 пациентов через 5 и 6 мес после хирургического вмешательства. По мнению авторов публикации, частота и локализация рецидивов ПКР в данной серии наблюдений является ожидаемой, соответствует характеристикам опухоли и не указывает на интраоперационную АРА как причину диссеминации ПКР [24]. В исследовании, ретроспективно включившем данные 69 больных, подвергнутых резекции почки по поводу локализованного ПКР с АРА ($n=33$) и без нее ($n=36$), при медиане наблюдения 23 мес не выявлено влияния АЭ на частоту осложнений и ОВ [25].

Для снижения риска диссеминации опухолевого процесса при возврате АЭ, заготовленных методом АРА, используют лейкоцитарные фильтры, позволяющие снизить частоту ЦОК в возвращаемых собственных эритроцитах до 0%, в том числе у пациентов с ПКР, осложненным опухолевым тромбозом НПВ [26]. Необходимо отметить, что применение лейкоцитарного фильтра существенно уменьшает скорость трансфузии АЭ, что может быть критичным при продолжающемся массивном интраоперационном кровотечении. В нашем исследовании лейкоцитарные фильтры не использовались, однако мы не отметили ухудшения среднесрочных онкологических результатов хирургического лечения ПКР с опухолевым тромбозом НПВ, несмотря на отсутствие этого дополнительного способа очистки взвеси АЭ от потенциально содержащихся ЦОК. В метаанализе данных наблюдательных исследований также не выявлено влияния лейкоцитарных фильтров на онкологические результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями [21]. На основании полученных результатов мы считаем, что АРА без применения лейкоцитарного фильтра является безопасной у данной категории больных.

Потенциальным осложнением АРА является развитие нарушений системы гемостаза после переливания больших объемов АЭ, очищенных от тромбоцитов и факторов свертывания, содержащихся в плазме крови. До настоящего времени ни одно исследование не продемонстрировало увеличения частоты послеоперационных осложнений у пациентов, получивших трансфузию АЭ, заготовленных методом АРА [27, 28]. Ранее опубликованные данные подтверждают результаты, зарегистрированные в нашем исследовании. Мы не выявили значимых различий частоты как лабораторных нарушений системы гемостаза по данным стандартной коагулограммы и тромбоэластометрии, так и их клинических проявлений (кровотечения, гематомы и прочих) между подгруппами больных, которым проводилось и не проводилось переливание АЭ во время НЭТЭ. Тем не менее интраоперационная оценка системы гемостаза в виде тромбоэластометрии и коагулограммы, а также подсчет количества тромбоцитов являются необходимым компонентом лабораторного мониторинга состояния пациента, позволяющим своевременно проводить коррекцию расстройств системы гемостаза и избежать развития тяжелых коагулопатий.

Заключение

НЭТЭ остается наиболее эффективным методом лечения больных ПКР с опухолевым тромбозом НПВ. Хирургические вмешательства данного объема ассоциированы со значительной интраоперационной кровопотерей, требующей быстрого и адекватного кровозамещения. Влияние трансфузии ДЭ на выживаемость больных ПКР после НЭТЭ не доказано и требует дальнейшего изучения. Интраоперационное использование АЭ является эффективным и безопасным методом коррекции анемии, не приводящим к повышению риска развития коагулопатических осложнений и снижению показателей выживаемости. Отказ от лейкоцитарного фильтра в процессе заготовки АЭ не влечет за собой ухудшения среднесрочных онкологических результатов хирургического лечения ПКР с опухолевым тромбозом НПВ.

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

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

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

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

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Волкова М.И., Вашакмадзе Н.Л., Климов А.В., и др. Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. *Онкоурология*. 2021;17(3):19-28 [Volkova MI, Vashakmadze NL, Klimov AV, et al. Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Cancer Urology*. 2021;17(3):19-28 (in Russian)].
- Parra J, Drouin SJ, Hupertan V, et al. Oncological outcomes in patients undergoing radical nephrectomy and vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with venous extension: a single-centre experience. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(5):422-8.
- Helfand BT, Smith ND, Kozlowski JM, Eskandari MK. Vena cava thrombectomy and primary repair after radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Single-center experience. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(1):39-43.
- Delis S, Dervenis C, Lytras D, et al. Liver transplantation techniques with preservation of the natural venovenous bypass: effect on surgical resection of renal cell carcinoma invading the inferior vena cava. *World J Surg*. 2004;28(6):614-9.
- Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion*. 1995;35(9):760-8.
- Amato AC, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer: meta-analysis stratified on risk factors. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(5):570-85.
- Soubra A, Zabel JR, Adejoro O, Konety BR. Effect of perioperative blood transfusion on mortality for major urologic malignancies. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(3):e173-81.
- Linder BJ, Thompson RH, Leibovich BC, et al. The impact of perioperative blood transfusion on survival after nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2014;114(3):368-74.
- Atzil S, Arad M, Glasner A, et al. Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology*. 2008;109(6):989-97.
- Upile T, Jerjes W, Mahil J, et al. Blood product transfusion and cancer prognosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(10):656-61.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-95. DOI:10.1097/EJA.0000000000000630
- Tran DH, Wong GT, Chee YE, Irwin MG. Effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agent use in the perioperative period. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(1):51-61.
- Popovsky MA, Devine PA, Taswell HF. Intraoperative autologous transfusion. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(2):125-34.
- Buth J, Raines JK, Kolodny GM, Darling RC. Effect of intraoperative autotransfusion on red cell mass and red cell survival. *Surg Forum*. 1975;26:276-8.
- Ray JM, Flynn JC, Bierman AH. Erythrocyte survival following intraoperative autotransfusion in spinal surgery: an in vivo comparative study and 5-year update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1986;11(9):879-82.
- Homann B, Zenner HP, Schaubert J, Ackermann R. Tumor cells carried through autotransfusion. Are these cells still malignant? *Acta Anaesthesiol Belg*. 1984;35(Suppl.):51-9.
- Miller GV, Ramsden CW, Primrose JN. Autologous transfusion: an alternative to transfusion with banked blood during surgery for cancer. *Br J Surg*. 1991;78(6):713-5.
- Klezl P, Pospisilova E, Kolostova K, et al. Detection of Circulating Tumor Cells in Renal Cell Carcinoma: Disease Stage Correlation and Molecular Characterization. *J Clin Med*. 2020;9(5):1372.
- Oefelein MG, Kaul K, Herz B, et al. Molecular detection of prostate epithelial cells from the surgical field and peripheral circulation during radical prostatectomy. *J Urol*. 1996;155(1):238-42.
- Weiss L. Metastatic inefficiency: causes and consequences. *Cancer Rev*. 1986;3:1-24.
- Frietsch T, Steinbicker AU, Horn A, et al. Safety of Intraoperative Cell Salvage in Cancer Surgery: An Updated Meta-Analysis of the Current Literature. *Transfus Med Hemother*. 2022;49(3):143-57.
- Moskowitz DM, Perelman SI, Cousineau KM, et al. Multidisciplinary management of a Jehovah's Witness patient for the removal of a renal cell carcinoma extending into the right atrium. *Can J Anaesth*. 2002;49(4):402-8.
- Casey RG, Raheem OA, Elmusharaf E, et al. Renal cell carcinoma with IVC and atrial thrombus: a single centre's 10 year surgical experience. *Surgeon*. 2013;11(6):295-9.
- Klimberg I, Sirois R, Wajzman Z, Baker J. Intraoperative autotransfusion in urologic oncology. *Arch Surg*. 1986;121(11):1326-9.
- Lyon TD, Ferroni MC, Turner RM, et al. Shortterm outcomes of intraoperative cell saver transfusion during open partial nephrectomy. *Urology*. 2015;86(6):1153-8.
- Zhang X, Guo X, Zong Y. CTCs detection from intraoperative salvaged blood in RCC-IVC thrombus patients by negative enrichment and iFISH identification: a preliminary study. *BMC Urol*. 2021;21(1):89.
- Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD001888.
- Domen RE. Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: evaluation and incidence at a large academic hospital. *Transfusion*. 1998;38(3):296-300.

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

Клинический случай осложнения иммунотерапии – энцефалит

М.А. Лядова✉, О.А. Кучевская, Е.А. Куликова

ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время ингибиторы контрольных точек широко используются в лечении различных видов онкологических заболеваний. Однако их использование часто сопровождается развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны различных органов и систем. Цель – описание особенностей развития энцефалита на фоне лечения мелкоклеточного рака легкого с использованием ингибиторов контрольных точек. Приведен клинический случай пациентки с мелкоклеточным раком верхней доли левого легкого IVA стадии cT2bN2M1a, находящейся на иммунотерапии, которая обратилась за медицинской помощью в связи с жалобами на эпизод потери памяти, сложности при запоминании новой информации. На основании клинической картины и данных обследования установлен диагноз – «лимбический энцефалит». На фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета могут поражаться любые органы и системы в течение всего периода лечения. Клиницисты должны быть осведомлены о возможности развития энцефалита после начала данной терапии.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммунотерапия, атезолизумаб, мелкоклеточный рак легкого, иммуноопосредованные нежелательные явления, энцефалит

Для цитирования: Лядова М.А., Кучевская О.А., Куликова Е.А. Клинический случай осложнения иммунотерапии – энцефалит. Современная Онкология. 2023;25(1):140–144. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202168

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Clinical case of complications of immunotherapy – encephalitis

Marina A. Lyadova✉, Olesya A. Kuchevskaya, Evgeniya A. Kulikova

City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia

Abstract

Nowadays, checkpoint inhibitors are widely used in the treatment of various types of cancer. However, its use is often accompanied by the development of immune-mediated adverse events (IAEs) of various systems and organs. Aim – description of the features of the development of encephalitis during the treatment of small cell lung cancer (SCLC) using checkpoint inhibitors. There is a clinical case of a patient, who is receiving immunotherapy, with small cell carcinoma of the upper lobe of the left lung, stage IVA, cT2bN2M1a. The patient sought medical help in connection with complaints of an episode of memory loss, difficulty in remembering new information. Based on the clinical picture and examination data, a limbic encephalitis was diagnosed. Immune-related adverse events might affect any organ during all the period of therapy with checkpoint inhibitors. Physicians shall be aware of the risk of encephalitis development related to this type of anti-cancer therapy.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, atezolizumab, small cell lung cancer, immune-mediated adverse events, encephalitis

For citation: Lyadova MA, Kuchevskaya OA, Kulikova EA. Clinical case of complications of immunotherapy – encephalitis. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):140–144. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202168

Введение

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) представляют собой препараты, которые произвели революцию в лечении онкологических заболеваний; они используются при терапии разных злокачественных новообразований, включая меланому, уротелиальный рак, рак легкого, опухоли желудочно-кишечного тракта и др. [1–3]. Эти препараты действуют за счет усиления противоопухолевого иммунного ответа [4]. Существуют различные ИКТИ, которые действуют как негативные регуляторы активации Т-клеток, чтобы координировать воспалительные реакции во время инфекци-

онных процессов, поддерживать толерантность организма к собственным антителам и предотвращать аутоиммунитет [5]. Молекулами, которые наиболее широко используются в качестве мишеней для иммунотерапии, являются цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и белок запрограммированной гибели клеток 1-го типа (PD-1) и его лиганд (PDL-1). Контрольная точка CTLA-4 преимущественно регулирует активацию Т-клеток в начальной фазе иммунного ответа в лимфатическом узле, в то время как путь PD-1/PDL-1 регулирует Т-клеточный ответ в эффекторной фазе иммунного ответа на тканевом уровне [4].

Информация об авторах / Information about the authors

✉Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. химио-терапевтическим отд-нием ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579; SPIN-код: 8220-2854

Кучевская Олеся Александровна – врач-онколог отд-ния дневного стационара ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: olesya.kuchevskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1568-8683

Куликова Евгения Александровна – зав. отд-нием лучевой диагностики ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: kulikovaEA14@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-0319-4934; SPIN-код: 2884-4803

✉Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579; SPIN code: 8220-2854

Olesya A. Kuchevskaya – Oncologist, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: olesya.kuchevskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1568-8683

Evgeniya A. Kulikova – Department Head, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: kulikovaEA14@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-0319-4934; SPIN code: 2884-4803

Усиливающее иммунный ответ лечение с помощью ИКТИ может привести к аутоиммунному ответу, поражающему любой орган, включая нервную систему. Эти осложнения терапии ИКТИ известны как иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ), и чаще всего они поражают кожу, желудочно-кишечный тракт, печень, эндокринную систему и легкие.

Механизм действия ИКТИ-терапии и развитие иоНЯ

Активация наивных Т-клеток зависит не только от распознавания родственного антигена, но и от наличия ко-стимулирующего сигнала, без которого Т-клетка войдет в анергическое состояние [6]. CD28, первая обнаруженная ко-стимулирующая молекула, является членом суперсемейства иммуноглобулинов и экспрессируется на поверхности наивных Т-клеток. Ингибирующие рецепторы (такие как CTLA-4 и PD-1, действующие как иммунные контрольные точки) индуцируются иммунной системой для ограничения ее чрезмерной стимуляции. Эти ИКТИ играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа и экспрессируются на лимфоцитах (В- и Т-клетках), натуральных киллерах и миелоидных клетках [7]. CTLA-4, продукция которого регулируется ядерным фактором активированных Т-клеток [8] и forkhead box P3 [9], превосходит CD28 по силе связывания с CD80 и CD86, что приводит к ингибированию активации Т-клеток. Связывание PD-1 и PD-L1 предотвращает разрушение опухоли Т-клетками. При связывании PD-1 рекрутирует протеинтирозинфосфатазу, содержащую фосфатазный домен SH2, который продолжает дефосфорилировать близлежащие рецепторы Т-клеток и ингибировать активацию Т-клеток [10].

ИКТИ, используемые в настоящее время в клинической практике, включают ингибиторы PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, цемипламаб), PD-L1 (дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб) и CTLA-4 (ипилиумаб) [11]. Подавление ингибирующих сигналов приводит к положительной ко-стимуляции и мощной активации Т-клеток, проявляющейся повышением уровня интерлейкина-6 и интерлейкина-17, изменением функции Т-регуляторных клеток и стимуляцией продукции антител [12]. Это иногда вызывает нарушение иммунной толерантности и может приводить к различным иоНЯ, которые могут поражать любой орган или систему органов. Однако точные механизмы, лежащие в основе развития специфических иоНЯ, сложны и в настоящее время недостаточно изучены. Одним из возможных механизмов развития является наличие низкого уровня ранее существовавших аутоантител, и, хотя в сообщениях об иоНЯ часто описывается аутоиммунное заболевание в анамнезе, его наличие не обязательно является предиктором иоНЯ [13].

Поскольку ИКТИ могут вызывать иоНЯ и иммунный ответ опухоли, изучена их связь. В нескольких сообщениях частота иоНЯ коррелирует с противоопухолевой эффективностью [14]. Более высокий риск развития иоНЯ также наблюдался при раке с более высокой мутационной нагрузкой опухоли (МНО), например при меланоме и немелкоклеточном раке легкого [15]. МНО, по-видимому, играет значительную роль в эффективности иммунотерапии, но важны и другие факторы. Профиль иммуногенности любой опухоли связан с иммуногенностью составляющих ее неоантигенов (их идентичность и характеристики, возможно, сами определяются такими факторами, как конкретный тип опухоли и воздействие избирательного лечения), а не только с подсчетом общей мутационной нагрузки. Прогнозирование иммуногенности отдельных неоантигенов остается открытой областью исследований [16]. Ясно, что одна только МНО не описывает полной картины. Наличие общих антигенов между опухолью и организмом человека, таких как ганглиозиды, обнаруженных как на меланоцитах, так и на шванновских клетках [12, 17], предполагает молекулярную связь как одну из моделей развития иоНЯ. Остается открытым вопрос, являются ли неоантигены, определяющие противоопухолевую эффективность, такими же, как и те, которые вызывают иоНЯ. Однако, по-видимому, также задействованы другие факторы и существуют данные, что

набор Т-клеток, ответственный за иоНЯ, направлен на отдельные антигены, отличные от тех, которые участвуют в противоопухолевом эффекте [18].

Неврологические иоНЯ любой степени тяжести встречаются редко и зарегистрированы у 14% пациентов с двойной терапией ИКТИ [19, 20]; тяжелые неврологические иоНЯ (3-й степени и выше) наблюдаются у 1,5% пациентов, получавших ИКТИ [21].

Иммуноопосредованный энцефалит возникает у 0,16% пациентов, получающих ИКТИ, что составляет 0,44% всех иоНЯ. Большинство случаев энцефалита возникает изолированно, без предшествующего неврологического анамнеза [22]. Об энцефалите сообщалось чаще после лечения анти-PD-1/PD-L1, чем при лечении анти-CTLA-4, и чаще после комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [23].

Цель работы – описание особенностей развития энцефалита на фоне лечения мелкоклеточного рака легкого с использованием ингибиторов контрольных точек.

У пациента получено информированное согласие на публикацию данных из истории болезни.

Описание клинического случая

Пациентка М., 60 лет, обратилась в клинику 8 июля 2022 г. с жалобами на эпизод потери памяти, сложности при запоминании новой информации. Из анамнеза известно, что пациентке установлен диагноз – «мелкоклеточный рак верхней доли левого легкого IVA стадии cT2bN2M1a» (метастазы в легких, плевре). После полихимиотерапии, в процессе иммунотерапии.

Анамнез заболевания

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) от 09.11.2021 выявлена КТ-картина центрального образования левого легкого (44×43 мм) с признаками прорастания в легочные вены и артерии. Очаговое образование нижней доли правого легкого (12×10 мм). Медиастинальная лимфаденопатия.

КТ органов брюшной полости (ОБП), органов малого таза (ОМТ) с внутривенным контрастированием от 04.12.2021: объемных образований в ОБП не выявлено. Объемных образований в ОМТ не выявлено.

Фибробронхоскопия от 01.12.2021 – патологии не выявлено.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования (02.12.2021) выявили наличие мелкоклеточной карциномы верхнедолевого бронха слева.

Проведен консилиум 20.12.2021, на котором, учитывая морфологический подтип опухоли, распространенность опухолевого процесса, сохраненный соматический статус пациентки, рекомендовано проведение полихимиотерапии по схеме карбоплатин AUC-5 внутривенно в 1-й день + этопозид по 100 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3-й дни + атезолизумаб по 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед в течение 4 циклов, с последующим введением атезолизумаба по 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед в поддерживающем режиме при отсутствии прогрессирования. Результаты терапии атезолизумабом суммированы в табл. 1.

Данные инструментальных методов исследования

КТ головного мозга от 08.07.2022: КТ-признаков острого нарушения мозгового кровообращения на момент исследования не выявлено. Оценка по шкале ASPECTS на момент исследования – 10 баллов. Мелкая лакунарная киста слева, по-видимому сосудистого генеза, как проявление церебральной микроангиопатии.

КТ-ангиография брахиоцефальных артерий от 08.07.2022: доброкачественные анатомические варианты строения артерий: асимметрия позвоночных артерий (D<S), извитости позвоночных артерий. Умеренные стенозы левой внутренней сонной артерии и общей сонной артерии (30%). Септальный стеноз ~50% правой подключичной артерии (достоверно не оценить стеноз ввиду двухконтурности, обусловленной артефактом, далее контрастирование равномерное).

Электрэнцефалография (ЭЭГ) от 08.07.2022: зарегистрирован фокальный вегетативный эпилептический приступ,

без нарушения осознанности, с зоной начала из передних отделов левой височной доли. В интериктальном периоде патологических изменений не выявлено.

Ультразвуковая доплерография транскраниальная артерий от 08.07.2022: Эхо-признаков спазма по средней мозговой артерии не выявлено с обеих сторон.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий от 08.07.2022: Эхо-признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий слева: гемодинамически незначимого стеноза внутренней сонной артерии (40%).

Ультразвуковое исследование лимфатических узлов от 13.07.2022: Эхо-признаков увеличения и нарушения структуры шейных, подмышечных, паховых лимфоузлов не выявлено.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием от 13.07.2022: МР-картина не позволяет исключить тромбоз правого поперечного синуса. Единичные очаги сосудистого генеза в обоих полушариях головного мозга. Двустороннее изменение сигнала от медиальных височных структур с учетом МР-характеристик может соответствовать лимбическому энцефалиту. Венозная ангиома правой лобной доли. Данных, свидетельствующих о наличии ишемических изменений, не получено (рис. 1).

Объективный статус

Общее состояние средней тяжести. Цвет кожных покровов физиологичный. Тургор сохранен. Цианоз отсутствует. Периферические отеки отсутствуют. Частота дыхательных движений – 15 в мин; хрипов нет. Шум трения плевры отсутствует. Артериальное давление (АД) – 115/80 мм рт. ст.; ритм сердца не нарушен. Тоны сердца приглушенные. Цвет языка розовый. Налет на языке белый. Живот не увеличен, вздутия нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Диурез достаточный.

Неврологический статус

Сознание ясное. Ориентация в пространстве, собственной личности сохранена, дезориентирована во времени. Игнорирования не выявлено. Сон не нарушен. Дизартрии, дисфонии не выявлено. Речь не изменена. Глазные щели равные, величина и симметрия зрачков: D=S. Менингеальный синдром не выявлен. Нистагм отсутствует. Движение глазных яблок не изменено. Роговичные рефлексы D=S, фото-реакция снижена, слабость конвергенции. Поля зрения не изменены. Диплопии нет. Чувствительность лица не изменена. Лицо симметрично. Слух не изменен. Глотание не изменено. Чувствительная сфера не изменена. Мышечная сила не изменена. Мышечный тонус в норме. Сухожильные рефлексы конечностей живые (D=S). Патологические знаки отсутствуют. Координаторные пробы: пальценосовую пробу выполняет неуверенно, в позе Ромберга неустойчива с открытыми глазами, с закрытыми глазами падает вперед. Передвигается только с поддержкой супруга.

Пациентке выполнена люмбальная пункция. В клиническом анализе цереброспинальной жидкости выявлены отклонения от референсных значений (белок – 1 г/л, глюкоза – 4,1 ммоль/л, цитоз – 10), а также цереброспинальная жидкость направлена на определение антител к NMDA-рецепторам (не обнаружено); на бактериальный посев (роста нет); на исследование методом полимеразной цепной реакции на вирус простого герпеса 1, 2-го типа, на вирус Эпштейна–Барр, на цитомегаловирус, на микобактерии туберкулеза (не обнаружено).

На основании клинической картины и данных дообследования у пациентки выставлен диагноз – «лимбический энцефалит».

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно в течение 5 дней, без значимого клинического эффекта. Выполнена МРТ головного мозга в динамике после завершения пульс-терапии от 22.07.2022: МР-картина двустороннего изменения сигнала от медиальных височных структур. Выявленные изменения могут соответствовать лимбическому энцефалиту. В сравнении с предыдущим исследованием накопления контрастного препарата не наблюдается. Венозная ангиома правой лобной доли. Единичные очаги сосудистого

Таблица 1. Результаты терапии атезолизумабом
Table 1. Outcomes of atezolizumab therapy

№ курса	Дата	Схема лечения	Данные клинико-инструментальных методов обследования
1	21.12.2021		Состояние удовлетворительное
2	12.01.2022	Атезолизумаб по 1200 мг + карбоплатин АUC-5 + этопозид по 100 мг/м ²	КТ ОГК+ОБП+ОМТ с внутривенным контрастированием от 21.01.2022: объемное центральное образование в левом легком не визуализируется (ранее – 46×35 мм), в S _х правого легкого определяется солитарный очаг 10×11,5 мм. В периферических отделах обоих легких, полисегментарно – зоны консолидации по типу «матового стекла». Внутривенные лимфатические узлы – с тенденцией к уменьшению до 6 мм по короткой оси (ранее – 20 мм). МРТ головного мозга от 29.01.2022: данных в пользу вторичной патологии нет
3	02.02.2022		Состояние удовлетворительное
4	25.02.2022		КТ ОГК+ОБП+ОМТ с внутривенным контрастированием от 13.03.2022: в S _х правого легкого сохраняется солитарный очаг с четкими ровными контурами, кальцинатами размерами 7×5 мм, очаги «матового стекла» не визуализируются, внутривенные лимфоузлы не увеличены. КТ головного мозга от 18.03.2022: данных о вторичном поражении головного мозга нет
5	21.03.2022		Ухудшение общего состояния, появление болевого синдрома в грудной клетке, чувство жжения, мигрирующие боли
6	11.04.2022		
7	05.05.2022		Ухудшение состояния, озноб, к вечеру – повышение температуры тела до 38,5°C, повышение АД до 198/100 мм рт. ст.
8	26.05.2022	Атезолизумаб по 1200 мг	Состояние удовлетворительное, жалобы на сложность в запоминании новой информации
9	16.06.2022		КТ ОГК+ОБП+ОМТ 24.06.2022: в S _х правого легкого – очаг 10×8 мм, в остальном без динамики. Сохраняется нестабильность цифр АД, пациентка отмечает периодические нарушения памяти в виде эпизодов кратковременной амнезии
10	07.07.2022		Состояние удовлетворительное

генеза – в обоих полушариях головного мозга. Данных о наличии «свежих» ишемических изменений не получено (рис. 2).

Учитывая отсутствие клинического эффекта на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно в сутки, принято решение о проведении плазмафереза, две процедуры перенесла удовлетворительно, клинически без значимого эффекта (сохраняется нарушение памяти на текущие события). Также пациентке назначена вальпроевая кислота по 500 мг 3 раза в день, длительно, с контролем ЭЭГ через 1 мес.

Пациентка выписана из стационара с рекомендациями наблюдения онколога и невролога по месту жительства.

Проведен онкологический консилиум 14.09.2022: учитывая неврологическую симптоматику, данные обследования, развившееся осложнение следует рассматривать как иоНЯ 3-й степени. Принимая во внимание положительную динамику, частичный регресс очагов в легких, принято решение, что риски осложнений преобладают над возможной положительной динамикой, в связи с чем иммунотерапия отменена и пациентке рекомендовано динамическое наблюдение.

Пациентка госпитализирована 29.10.2022 бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом – «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST».

В процессе дообследования диагноз «острый коронарный синдром» снят, выставлен диагноз параканкрозной пневмо-

Рис. 1. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (13.07.2022): а – диффузное повышение МР-сигнала на последовательностях T2 и FLAIR в области гиппокампа с обеих сторон; б – при внутривенном контрастном усилении определяется накопление контрастного препарата в области левого гиппокампа, МР-картина выявленных изменений характерна для лимбического энцефалита.
Fig. 1. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the brain (13.07.2022): а – diffuse increase in MR signal on T2 and FLAIR sequences in the hippocampus on both sides; б – with intravenous contrast enhancement, the contrast uptake in the left hippocampus is visualized; the MR pattern is characteristic of limbic encephalitis.

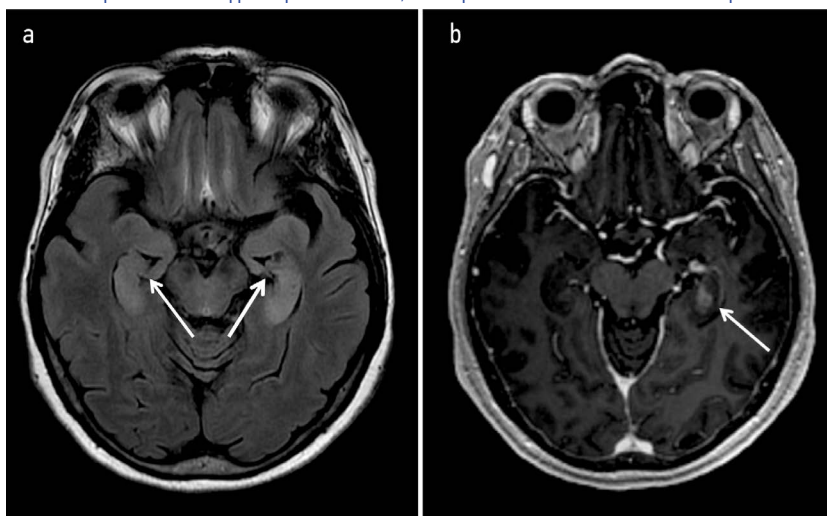
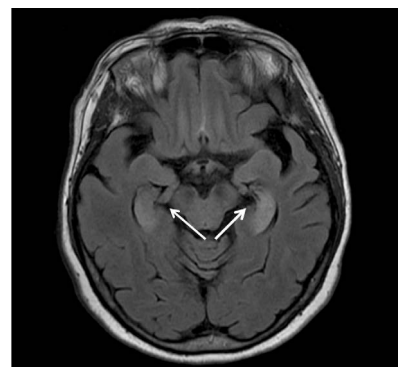


Рис. 2. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (22.07.2022). Сохраняется диффузное повышение МР-сигнала на T2 и FLAIR последовательностях в области гиппокампов с обеих сторон (МР-картина без динамики), МР-картина лимбического энцефалита – без динамики в сравнении с данными МРТ головного мозга от 13.07.2022.

Fig. 2. Contrast-enhanced brain MRI (22.07.2022). A diffuse increase in MR signal on T2 and FLAIR sequences in the hippocampus on both sides (no change of MR pattern); MR pattern of limbic encephalitis remains unchanged in comparison with MRI of the brain dated 13.07.2022.



нии с явлениями хронической сердечной недостаточности и дыхательной недостаточности; 30.10.2022 – резкое ухудшение состояния в виде нарастания дыхательной недостаточности и остановки сердечной деятельности, констатируется смерть пациентки.

Обсуждение

Хотя ингибиторы иммунных контрольных точек эффективны при лечении многих видов рака, они связаны с различными иммунными побочными эффектами.

Энцефалит, вызванный атезолизумабом, встречается редко.

Иммуноопосредованный энцефалит у пациентов проявляется целым спектром неврологических симптомов и признаков, включая спутанность сознания, снижение возбудимости нервной системы, нарушение речи, судороги, неустойчивость походки, головные боли, лихорадку, нарушение памяти, галлюцинации или бред.

S. Fan и соавт. (2020 г.) провели поиск публикаций по запросу «энцефалит» (включая менингоэнцефалит, цефалит, энцефаломиелит и церебеллит) и выявили 60 пациентов с данным осложнением иммунотерапии, 35 (58,3%) из которых являлись мужчинами. Медиана возраста дебюта заболевания составила 60 лет (межквартильный интервал: 53–69; диапазон: 19–83). Сорок один (68,3%) пациент получали ИКТИ либо в связи с меланомой, либо аденокарциномой легкого. Ниволумаб получали 36,7% пациентов, ипилимумаб – 10%, пембролизумаб – 13,3% и комбинацию ипилимумаба и ниволумаба – 25% пациентов. Сообщалось о 16 пациентах с метастазами в центральной нервной системе; 35 пациентов получали терапию антиPD-1/PD-L1, 6 пациентов получали антиCTLA-4, а 18 – препараты антиPD-1/PD-L1 и антиCTLA-4 (в комбинации или последовательно). Среднее время от начала терапии ИКТИ до дебюта энцефалита составило 8 нед (межквартильный интервал: 2–16,8; диапазон: 1–84) [24]. При неметастатическом раке легкого начальные симптомы проявились у 74-летнего мужчины в течение 1 нед, в то время как у другого 78-летнего мужчины через 12 дней после 14-го применения ниволумаба возникли тонические судороги правой руки, перешедшие затем в апатию и афазию [25, 26]. У большинства пациентов наблюдались изменения психического статуса, амнезия или судороги. Люмбальная пункция выявила лимфоцитоз у большинства пациентов со средним числом лейкоцитов $19 \times 10^6/\text{л}$ (межквартильный интервал: 15–71; диапазон: 0–705) [24].

Принципы диагностики и лечения иммуноопосредованного энцефалита

Крайне важно иметь высокий уровень настороженности и исключить другие дифференциальные диагнозы, такие как метастазы в головной мозг, инфекции, паранеопластические синдромы и сосудистые явления [27]. Обследование должно включать нейровизуализацию, в идеале МРТ головного мозга, которая может быть достаточной в 1/2 случаев.

МРТ головного мозга может указывать на признаки энцефалита, которые проявляются гиперинтенсивным фокусом в T2-взвешенном режиме, а также зонами инверсионного восстановления, ограниченными односторонне или двусторонне медиальными височными долями или разбросанными по серому или белому веществу. Также характерно одностороннее или двустороннее повышение сигнала в мезотемпоральных отделах в режиме T2 и FLAIR, иногда только во FLAIR, которое варьирует от незначительного до слабого, может быть преходящим и не всегда коррелирует с клинической картиной. Изменения могут распространяться на ствол мозга, средний мозг, лобную долю и базальные ганглии. В части случаев в гиппокампе и гипоталамусе отмечают накопление контраста. Описан случай обратимого сплениального поражения [28]. Описаны также лимбический энцефалит и церебеллит [29].

Показания электрокардиограммы неспецифичны, так же как и данные ЭЭГ. Исследования утверждают, что только NMDA-рецепторный энцефалит имеет специфическую высокую дельта-активность, которая помогает поставить диагноз [30]. Дополнительные исследования должны исключить заболевания, имитирующие симптомы энцефалита, в том числе необходим сбор подробного анамнеза, лабораторные анализы крови и цереброспинальной жидкости, полное физикальное и неврологическое обследование и серологическое исследование на аутоантитела [31]. Часто наблюдаются лимфоцитарный плеоцитоз ликвора и повышенный уровень общего белка [29]. В литературе с описанием клинических случаев сообщается как о повышенных уровнях олигоклональных антител в спинномозговой жидкости, так и о повышенном уровне синтеза иммуноглобулина G [32], но также описаны и отрицательные олигоклональные «полосы», а также нормальная скорость синтеза иммуноглобулина G [28].

Самый распространенный дифференциальный диагноз с аутоиммунным энцефалитом – энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса. По симптомам их трудно различить,

кроме того, результат метода полимеразной цепной реакции, сделанной на ранних стадиях заболевания, может быть неточным и не всегда позволяет различить энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса, и специфический фатальный энцефалит. Повторные тесты следует проводить до тех пор, пока не будет установлен диагноз [33]. Лечение стероидами показало свою эффективность при энцефалите, связанном с терапией ИКТИ. Кортикостероиды, например метилпреднизолон, можно вводить внутривенно или перорально в зависимости от тяжести симптомов. Противовирусное лечение должно проводиться профилактически.

Заключение

В литературе описаны единичные случаи и серии наблюдений развития энцефалита на фоне использования препаратов антиPD-1/PD-L1 и антиCTLA-4 (в комбинации или последовательно). Экстраполировать описанные феномены на общую популяцию похожих пациентов нельзя, но при появлении любых неврологических признаков необходимо остановить терапию и направить пациента на консультацию к профильному специалисту. Клиницисты должны быть осведомлены о возможности развития энцефалита после начала лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Учитывая крайнюю редкость подобных пациентов, тактика лечения должна обсуждаться на междисциплинарном

консилиуме с участием врачей – неврологов, специалистов лучевой диагностики.

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

- Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(8):807–21. DOI:10.1038/s41423-020-0488-6
- Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:223–49. DOI:10.1146/annurev-pathol-042020-042741
- Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol*. 2021;17(4):411–24. DOI:10.1007/s13181-021-00833-8
- Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science*. 2020;367(6477):eaa0182. DOI:10.1126/science.aax0182
- Corrales L, Gajewski TF. Endogenous and pharmacologic targeting of the STING pathway in cancer immunotherapy. *Cytokine*. 2016;77:245–7. DOI:10.1016/j.cytok.2015.08.258
- Jenkins MK. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. *J Exp Med*. 1987;165(2):302–19. DOI:10.1084/jem.165.2.302
- Yshii LM, Hohlfield R, Liblall RS. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(12):755–63. DOI:10.1038/nrn.2017.144
- Gibson HM, Hedgcock CJ, Aufiero BM, et al. Induction of the CTLA-4 gene in human lymphocytes is dependent on NFAT binding the proximal promoter. *J Immunol*. 2007;179(6):3831–40. DOI:10.4049/jimmunol.179.6.3831
- Zheng Y, Josefowicz SZ, Kas A, et al. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells. *Nature*. 2007;445(7130):936–40. DOI:10.1038/nature05563
- 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
- Granier C, De Guillebon E, Blanc C, et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO Open*. 2017;2(2):e000213. DOI:10.1136/esmoopen-2017-000213
- Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you 'take the brakes off' the immune system. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418799864. DOI:10.1177/1756286418799864
- Kyi C, Carvajal RD, Wolchok JD, Postow MA. Ipilimumab in patients with melanoma and autoimmune disease. *J Immunother Cancer*. 2014;2(1):35. DOI:10.1186/s40425-014-0035-z
- Sato K, Akamatsu H, Murakami E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018;115:71–4. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.11.019
- Bomze D, Hasan Ali Q, Bate A, Flatz L. Association between immune-related adverse events during anti-PD-1 therapy and tumor mutational burden. *JAMA Oncol*. 2019;5(11):1633–5. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3221
- Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature*. 2017;551(7681):512–6. DOI:10.1038/nature24462
- Weiss MD, Luciano CA, Semino-Mora C, et al. Molecular mimicry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and melanoma. *Neurology*. 1998;51(6):1738–41. DOI:10.1212/wnl.51.6.1738
- Gerdes LA, Held K, Beltrán E, et al. CTLA4 as immunological checkpoint in the development of multiple sclerosis: CTLA4 and MS. *Ann Neurol*. 2016;80(2):294–300. DOI:10.1002/ana.24715
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721–8. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3923
- Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563–80. DOI:10.1038/s41571-019-0218-0
- Dubey D, David WS, Reynolds KL, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol*. 2020;87(5):659–69. DOI:10.1002/ana.25708
- Johnson DB, McDonnell WJ, Gonzalez-Ericsson PI, et al. A case report of clonal EBV-like memory CD4+ T cell activation in fatal checkpoint inhibitor-induced encephalitis. *Nat Med*. 2019;25(8):1243–50. DOI:10.1038/s41591-019-0523-2
- Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):134. DOI:10.1186/s40425-019-0617-x
- Fan S, Ren H, Zhao L, et al. Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A review of the literature. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(6):291–8. DOI:10.1111/ajco.13375
- Schneider S, Potthast S, Komminoth P, et al. PD-1 checkpoint inhibitor associated autoimmune encephalitis. *Case Rep Oncol*. 2017;10(2):473–8. DOI:10.1159/000477162
- Richard K, Weslow J, Porcella SL, Nanjappa S. A case report of steroid responsive nivolumab-induced encephalitis. *Cancer Control*. 2017;24(5):1073274817729069. DOI:10.1177/1073274817729069
- Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллужек М.Ф., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12(3S2-2):203–41 [Procenko SA, Antimonik NJu, Balljuzek MF, et al. Practical Guidelines for the Management of immune-related adverse events. Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2. 2022;12(3S2-2):203–41 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241
- Conry RM, Sullivan JC, Nabors LB. Ipilimumab-induced encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(6):598–601. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0035
- Salam S, Lavin T, Turan A. Limbic encephalitis following immunotherapy against metastatic malignant melanoma. *BMJ Case Rep*. 2016;bcr2016215012. DOI:10.1136/bcr-2016-215012
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79:1094–100. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182698cd8
- Leitinger M, Varosanec MV, Pikija S, et al. Fatal necrotizing encephalopathy after treatment with nivolumab for squamous non-small cell lung cancer: case report and review of the literature. *Front Immunol*. 2018;9:108. DOI:10.3389/fimmu.2018.00108
- Vitt JR, Kreple C, Mahmood N, et al. Autoimmune pancerebellitis associated with pembrolizumab therapy. *Neurology*. 2018;91(2):91–3. DOI:10.1212/WNL.0000000000005781
- Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1154–7. DOI:10.1086/339550

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология



https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202144

Улучшение исходов у людей с первичными опухолями головного мозга и их опекунов с помощью ранних паллиативных вмешательств

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Ранние паллиативные вмешательства для улучшения исходов у людей с первичной злокачественной опухолью мозга и их опекунов». Оригинальная публикация: Byrne A, Torrens-Burton A, Sivell S, et al. Early palliative interventions for improving outcomes in people with a primary malignant brain tumour and their carers. Cochrane Database Syst Rev. 2022;1(1):CD013440. DOI: 10.1002/14651858.CD013440.pub2

Ключевые слова: опухоль мозга, ранние паллиативные вмешательства, когнитивная реабилитация, Кокрейновский систематический обзор © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Improving outcomes for people with a primary malignant brain tumour and their carers through early palliative interventions

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Byrne A, Torrens-Burton A, Sivell S, et al. Early palliative interventions for improving outcomes in people with a primary malignant brain tumour and their carers. Cochrane Database Syst Rev. 2022;1(1):CD013440. DOI: 10.1002/14651858.CD013440.pub2

Keywords: brain tumour, early palliative intervention, cognitive rehabilitation, Cochrane Systematic Review

Почему этот вопрос важен

Опухоли головного мозга могут оказывать значительное влияние на людей и ухаживающих за ними лиц. Опухоли головного мозга могут нарушать физическое, нейрокогнитивное и социальное функционирование человека, что может повлиять на всю семью, особенно на ухаживающих лиц, которые часто не получают адекватной поддержки. Существуют доказательства в отношении других видов онкологических заболеваний, что предоставление доступа к паллиативной поддержке на ранних стадиях заболевания может способствовать улучшению качества жизни человека и ухаживающих за ним лиц. Однако не было подтверждено, что это относится к людям с опухолями головного мозга.

Цели

Мы стремились оценить исследования, включающие ранние вмешательства паллиативной помощи, в том числе направление в специализированные паллиативные службы, по сравнению с обычным уходом для улучшения исходов у взрослых с диагнозом первичной опухоли головного мозга и ухаживающих за ними лиц.

Как мы искали доказательства

Мы провели поиск в электронных базах данных медицинской литературы на предмет исследований, включающих ряд различных типов медицинских испытаний, как опубликованных, так и продолжающихся. Мы вручную просмотрели списки ссылок ключевых статей и провели поиск основных авторов исследований в этой области. Мы включили взрослых с подтвержденной первичной опухолью головного мозга и неформальных опекунов (ухаживающих лиц), например родственников.

Что мы нашли

Мы не смогли найти каких-либо испытаний, в которых изучали влияние специализированных бригад паллиативной помощи на исходы у пациентов или ухаживающих за ними лиц. Мы включили одно испытание, которое было посвящено одной области симптомов – познаватель-

ной способности – в группе пациентов, из которых у около половины была опухоль высокой степени злокачественности. В ходе испытания пациенты были рандомизированы в группу, получавшую структурированное вмешательство по когнитивной реабилитации, и группу, получавшую обычную реабилитационную помощь, включающую лекарства и физиотерапию. Когнитивная реабилитация состояла из контролируемых компьютерных упражнений продолжительностью 45 минут, четыре раза в неделю в течение четырехнедельного периода. Значимых различий между двумя группами не было, за исключением некоторого улучшения зрительного внимания и вербальной памяти у тех, кто получил вмешательство по когнитивной реабилитации. Однако мы оценили определенность доказательств как очень низкую и не смогли найти в этом или других исследованиях доказательств по каким-либо другим аспектам паллиативной помощи.

Что это значит

Недостаточно исследований было проведено в отношении ранних паллиативных вмешательств, которые поддерживают людей с первичными опухолями головного мозга и тех, кто за ними ухаживает. Необходимы исследования, изучающие скоординированные подходы к предоставлению паллиативной помощи в целом, а также вмешательства, направленные на конкретные аспекты паллиативной помощи в этой группе населения.

Перевод: Иванченко Кристина Александровна. 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 по адресу: cochrainerussia@gmail.com

Источник: Byrne A, Torrens-Burton A, Sivell S, Moraes F Ynoe, Bulbeck H, Bernstein M, Nelson A, Fielding H. Early palliative interventions for improving outcomes in people with a primary malignant brain tumour and their carers. Cochrane Database Syst Rev. 2022;1(1):CD013440. DOI: 10.1002/14651858.CD013440.pub2

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD013440/GYNAECA_uluchshenie-ishodov-u-lyudey-s-pervichnymi-opuholyami-golovnogo-mozga-i-ih-opekunov-s-pomoschyu
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013440.pub2/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



Могут ли музыкальные вмешательства принести пользу онкологическим больным?

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Музыкальные вмешательства для улучшения психологических и физических исходов у онкологических больных». Оригинальная публикация: Bradt J, Dileo C, Myers-Coffman K, Biondo J. Music interventions for improving psychological and physical outcomes in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;10(10):CD006911. DOI: 10.1002/14651858.CD006911.pub4

Ключевые слова: музыкальные вмешательства, музыкальная терапия, онкологические заболевания, качество жизни, Кокрейновский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Can musical interventions benefit patients with cancer?

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Bradt J, Dileo C, Myers-Coffman K, Biondo J. Music interventions for improving psychological and physical outcomes in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;10(10):CD006911. DOI: 10.1002/14651858.CD006911.pub4

Keywords: music interventions, cancer, music therapy, quality of life, Cochrane Systematic Review

Проблема

Рак может привести к серьезным эмоциональным, физическим и социальным страданиям. Музыкальная терапия и музыкальные медицинские вмешательства используются для облегчения симптомов и побочных эффектов лечения, и направлены на психологические потребности людей, больных раком. При музыкальных медицинских вмешательствах пациент просто слушает записанную ранее музыку, которая предлагается медицинским работником. Музыкальная терапия требует проведения музыкального вмешательства квалифицированным музыкальным терапевтом, наличие терапевтического процесса и персонализированного подхода с учетом личных музыкальных предпочтений.

Цель этого обзора

Этот обзор является обновлением предыдущего Кокрейновского обзора 2016 года, который включал 52 исследования. Для этого обновления обзора мы провели поиск дополнительных клинических исследований, изучающих влияние музыкальных вмешательств на психологические и физические исходы у людей с раком. Мы провели поиск исследований до апреля 2020 года.

Каковы основные результаты?

Мы выявили 29 новых исследований, поэтому доказательная база этого обновленного обзора опирается на 81 исследование с участием 5576 человек. Из 81 исследования 74 включают взрослых пациентов и 7 исследований – детей. Полученные результаты свидетельствуют о том, что музыкальная терапия и музыкальные медицинские вмешательства могут оказывать благоприятный эффект на тревогу, депрессию, надежду, интенсивность боли, общую слабость, частоту сердечных сокращений и на артериальное давление у больных раком взрослых. Музыкальная терапия, но не музыкальные медицинские вмешательства, может улучшить качество жизни пациентов и снизить утомляемость/астению. Мы не нашли доказательств того, что музыкальные вмешательства улучшают настроение, снижают стресс или улучшают физическое состояние, но только несколько клинических испытаний изучали эти исходы. Мы не смогли сделать какие-либо выводы о влиянии музыкальных вмешательств на функционирование иммунной системы, психологическую адаптацию, на устойчивость к внешним воздей-

ствиям и коммуникабельность, так как было недостаточно клинических испытаний, рассматривающих эти аспекты. Из-за небольшого числа исследований мы не смогли сделать выводы в отношении детей. Следовательно, необходимы дополнительные исследования.

В целом благоприятные лечебные эффекты от музыкальной терапии были более устойчивыми в различных исследованиях, чем от музыкальных медицинских вмешательств, что позволяет с большей уверенностью говорить о лечебном эффекте музыкальной терапии, проводимой обученным музыкальным терапевтом.

Не сообщалось о каких-либо неблагоприятных эффектах музыкальных вмешательств.

Качество доказательств

Большинство клинических испытаний было с высоким риском смещения (систематической ошибки), следовательно, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Мы не выявили каких-либо конфликтов интересов во включенных исследованиях.

Каковы выводы?

Мы пришли к выводу, что музыкальные вмешательства могут оказывать благотворное влияние на тревогу, депрессию, надежду, боль и общую слабость у людей, больных раком. Более того, музыка может оказывать небольшой положительный эффект на частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и кровяное давление. Снижение тревоги, депрессии, общей слабости и боли – важные исходы для людей, больных раком, так как они оказывают влияние на здоровье и общее качество жизни.

Перевод: Разумовская Елена Анатольевна. Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. 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 по адресу: cochrainerussia@gmail.com

Источник: Bradt J, Dileo C, Myers-Coffman K, Biondo J. Music interventions for improving psychological and physical outcomes in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;10(10):CD006911.

DOI: 10.1002/14651858.CD006911.pub4

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD006911/GYNAECA_mogut-li-muzykalnye-vmeshatelstva-prinesti-polzu-onkologicheskim-bolnym
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006911.pub4/full#CD006911-abs-0001>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd