

«Внутренний мир» люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы: эффективность рибосиклиба в зависимости от истинного (intrinsic) геномного подтипа

Е. И. Коваленко, Е. В. Артамонова

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

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

РЕЗЮМЕ

Гетерогенность рака молочной железы (РМЖ), обуславливающая различные клинические сценарии развития болезни, пока малодоступна углубленной оценке в реальной клинической практике. В основе этой гетерогенности лежат прежде всего внутренние (истинные) подтипы РМЖ, определяемые с помощью геномных тестов, и эти истинные подтипы могут отличаться от тех характеристик и – в итоге – молекулярно-генетических подтипов, которые мы определяем по результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования. В настоящее время общепризнанными являются четыре внутренних подтипа: люминальные А и В, HER-обогащенный (HER2-E) и базальноподобный. На долю внутреннего HER2-E подтипа при люминальном HER-отрицательном (ЭР+HER-) РМЖ приходится 11–22% случаев. Эффективность комбинации гормонотерапии (ГТ) и CDK4/6-ингибитора рибосиклиба при HER2-E подтипе была оценена в крупном эксплоративном анализе исследований MONALEESA-2, -3 и -7. Выигрыш в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) от добавления рибосиклиба к ГТ отмечался при всех внутренних подтипах, кроме базальноподобного, и был максимальным при HER2-E – подтипе: рибосиклиб увеличил медиану ВБП до 16,4 месяца с 5,5 на ГТ (ОР = 0,389; $p < 0,0001$) и медиану ОВ до 40,3 месяца с 29,4 (ОР = 0,600; $p = 0,0180$). Существенная частота встречаемости «истинного» внутреннего HER2-E ЭР+HER- РМЖ, низкая эффективность моноГТ при данном подтипе является еще одним аргументом в пользу назначения комбинации рибосиклиба с ГТ в ранних линиях. Информация о внутреннем подтипе не только приближает нас к пониманию опухолевой гетерогенности, но и может в будущем стать значимым фактором в определении тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, опухолевая гетерогенность, внутренние подтипы, рибосиклиб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

'Inner world' of luminal HER2-negative metastatic breast cancer: Efficacy of ribociclib in different intrinsic subtypes

E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

The heterogeneity of breast cancer (BC), which determines various clinical scenarios of the disease, is still inaccessible to our understanding. Heterogeneity is based primarily on intrinsic subtypes of breast cancer, determined using genomic tests. Currently, four intrinsic subtypes are generally recognized: luminal A and B, HER-enriched (HER2-E) and basal-like. HER2-E subtype in luminal HER-negative (ER+HER-) breast cancer accounts for 11–22 per cent of cases. The efficacy of a combination of hormone therapy (HT) and the CDK4/6 inhibitor ribociclib in the HER2-E subtype was evaluated in a large exploratory analysis of MONALEESA-2, -3, and -7 trials. The gain in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) from the addition of ribociclib to HT was observed in all intrinsic subtypes, except for basal-like, and reached maximum in HER2-E subtype: Ribociclib increased the median PFS to 16.4 months from 5.5 months on HT (HR = 0.389; $p < 0.0001$) and median OS to 40.3 months from 29.4 months (HR = 0.600; $p = 0.0180$). The significant frequency of occurrence of the HER2-E subtype in ER+HER-BC, the low efficiency of monoHT in this subtype is another argument in favor of prescribing combination therapy in early lines. Information about the intrinsic subtype not only brings us closer to understanding tumor heterogeneity, but may also become a significant factor in determining treatment tactics in the future.

KEYWORDS: breast cancer, tumor heterogeneity, intrinsic subtypes, ribociclib.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенной опухолью. Именно гетерогенностью можно объяснить тот факт, что внутри каждого подтипа РМЖ (люминального А, В, HER2-позитивного, тройного-негативного) клинические сценарии развития болезни значительно разнятся, несмотря на проводимый объем лечения. В настоящее время истинная картина биологической гетерогенности рака молочной железы недоступна нашему пониманию

и далеко не полностью отражена в основных клинических и доступных патоморфологических характеристиках (рецепторы эстрогена [РЭ], прогестерона [РП], HER2/neu, Ki-67).

Профилирование экспрессии генов внесло огромный вклад в наше знание о биологии РМЖ и понимание его гетерогенности на геномном уровне. Развитие технологии геномных микрочипов позволило одновременно выяв-

лять различия в экспрессии целого ряда генов и, таким образом, создавать так называемые профили экспрессии генов для различных подтипов рака молочной железы [1].

В 2000 году С. Perou с соавт. впервые описал шесть внутренних подтипов рака молочной железы, используя анализ профилей экспрессии 456 генов на 65 образцах РМЖ [2]. Первоначально было идентифицировано шесть молекулярных подтипов: люминальные А, В и С, HER-обогащенный (HER2-E), базальноподобный и нормоподобный. Позднее стало очевидным, что подтип С выявляется крайне редко, а нормоподобный подтип представляет собой артефакт, связанный с попаданием в образец ткани нормальной молочной железы. Остальные четыре внутренних подтипа – люминальные А и В, HER2-E и базальноподобный – в настоящее время являются общепризнанными. Позднее было показано, что каждый молекулярно-генетический подтип имеет свое прогностическое значение [3]. Пациенты с люминальным А подтипом демонстрировали наилучшую безрецидивную и общую выживаемость, а наихудшую – пациенты с базальноподобным подтипом. В более поздних исследованиях с использованием других платформ микрочипов также было подтверждено наличие основных внутренних подтипов с различным прогнозом [4]. Постепенно полногеномное профилирование экспрессии генов с применением микрочипов было вытеснено тестами на основе ПЦР с обратной транскриптазой (RT-PCR) с включением в анализ 21 гена (Oncotype Dx), 70 генов (MammaPrint), 50 генов (PAM50) и др. Тест PAM50 был представлен и валидирован в 2009 году J. S. Parker с соавт. и с тех пор широко применяется в ретро- и проспективных клинических исследованиях с целью определения внутренних подтипов РМЖ и риска рецидива при раннем РМЖ (ROR score, тест Prosigna на основе PAM50) [5].

В 2011 году международной экспертной группой Сан-Галлена была принята стратегия выбора адъювантной системной терапии (гормонотерапии/химиотерапии и анти-HER2-терапии) при раннем РМЖ на основании внутренних подтипов, а позднее, в 2013 году, были определены суррогатные подтипы на основе известных характеристик опухоли (РЭ, РП, HER2/neu, Ki-67), ставшие общепринятыми в клинической практике [6, 7].

Несмотря на высокую точность и воспроизводимость различных тестов мультигенной экспрессии, в клинической практике они малодоступны. Суррогатные подтипы, определяемые на основании патоморфологических характеристик опухоли, далеко не всегда совпадают с внутренними, а ведь именно внутренним подтипом определяется биологическое поведение конкретного РМЖ [8].

М. С. Cheang и соавт. на материале 1557 опухолевых образцов из трех крупных исследований проведено сопоставление подтипов, определяемых с помощью иммуногистохимического исследования, и внутренних, определяемых с помощью теста PAM50 (рис. 1) [9]. Было продемонстрировано, что тройной-негативный (ТН) РМЖ на молекулярно-генетическом уровне в основном (73% случаев) представлен базальноподобным подтипом, который характеризуется высокой экспрессией базальных маркеров

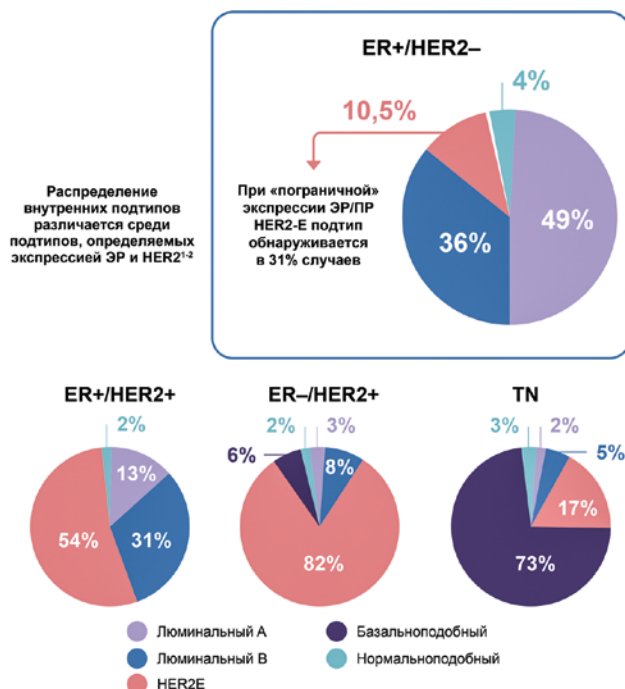


Рисунок 1. Распределение внутренних подтипов («внутри») суррогатных.

и генов пролиферации. При этом в 17% ТН РМЖ может быть представлен HER2-обогащенным подтипом, а в 10% – люминальным. Нелюминальный HER2-положительный РМЖ в 82% случаев на молекулярно-генетическом уровне является HER2-обогащенным (HER2-Enriched, HER2-E) с высокой экспрессией генов, связанных с активацией HER2-путей. При люминальном HER2-положительном РМЖ на долю «чистого», или «истинного», HER2-обогащенного подтипа приходится лишь 54%, в остальных случаях эти опухоли имеют люминальные А- и В-подтипы. Это объясняет совершенно иное течение болезни при люминальном HER2+-РМЖ, отличное от нелюминального. Что же касается люминального HER2-негативного РМЖ, то в половине (49%) случаев он представлен люминальным А-подтипом, характеризующимся низкой экспрессией генов пролиферации и высокой – генов, связанных с активацией эстроген-зависимых путей. В 36% опухоли имеют люминальный В – внутренний подтип соответственно с высокой экспрессией генов пролиферации и промежуточной экспрессией генов, связанных эстроген-зависимыми путями, что и определяет более агрессивное клиническое течение болезни. В 10,5% случаев люминальный HER2-негативный РМЖ может быть представлен HER2-E – внутренним подтипом с высокой экспрессией генов пролиферации, а также генов, активирующих HER2-сигнальные пути, и низкой экспрессией эстроген-зависимых сигнальных путей, что обуславливает соответствующее биологическое поведение. Также было показано, что частота выявления HER2-E подтипа в метастатических опухолях выше, чем в первичных – 22,0% против 11,4% [10]. Это может быть обусловлено изменением биологии опухоли в ходе ее естественной эволюции или под действием лечения, а также отбором пациентов или комбинацией этих факторов. Так, при сопоставлении внутренних подтипов парных образцов первичной и метастатической



Рисунок 2. Объединенные данные программы MONALEESA: распределение внутренних подтипов при ЭР+HER2– мРМЖ.

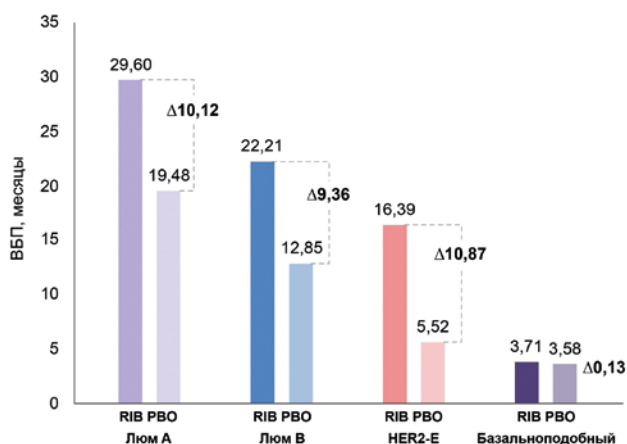


Рисунок 3. Объединенные данные программы MONALEESA: медиана ВБП в зависимости от внутреннего подтипа.

опухоли было выявлено, что конверсия из люминального А и В подтипа в HER2-E отмечалась в 14,3 %. Кроме того, метастатические опухоли были обогащены генами, связанными с пролиферацией и миграцией, с более низкой экспрессией люминальных генов [10].

Как было показано в ряде исследований, как первичные, так и метастатические HER2-E-опухоли связаны с худшим прогнозом и меньшей чувствительностью к гормонотерапии (ГТ) [11, 12].

Современным стандартом терапии ЭР+HER2– мРМЖ является комбинация ингибитора CDK4/6 с эндокринотерапией, а рибозиклиб – это единственный ингибитор CDK4/6, который в трех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы MONALEESA-2, -3 и -7 статистически достоверно и клинически значимо увеличил не только выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП), но и общую выживаемость (ОВ) [13–15]. Поскольку включение пациентов во все РКИ подобного рода проводится на основании классического ИГХ-исследования, до недавнего времени было мало известно о эффективности современного стандарта первой линии терапии ЭР+HER2– мРМЖ – комбинации ГТ и CDK4/6-ингибиторов – при «внутреннем» HER2-E-подтипе мРМЖ. Поэтому группой A. Prat был проведен дополнительный анализ показателей выживаемости в исследованиях по изучению комбинации рибозиклиба с ГТ MONALEESA-2, -3 и -7 в зависимости от внутреннего подтипа, определяемого на основании профиля экспрессии генов.

Опухолевые образцы пациентов из исследований MONALEESA-2, -3 и -7 были подвергнуты анализу с помощью теста PAM50, далее проведено сопоставление между внутренним подтипом и ВБП. Всего проанализировано 1160 образцов опухолей из групп лечения «рибозиклиб + гормонотерапия» (РИБ + ГТ) ($n = 672$) и «только гормонотерапия» (ГТ) ($n = 488$). На долю HER2-E-подтипа пришлось 13 % всех опухолей (рис. 2). Связь между внутренними подтипами и ВБП была статистически значимой в обеих группах лечения ($p < 0,0001$). По сравнению с пациентами с люминальным А-подтипом, у пациентов с люминальным В-, HER2-E- и базальноподобными подтипами риск прогрессирования опухоли был соответственно в 1,41; 2,30 и 3,97 раза выше после поправки на другие клинико-морфологические факторы и группу лечения. С точки зрения пользы от лечения, при всех подтипах, кроме базальноподобного, отмечено значительное улучшение ВБП в группе РИБ + ГТ по сравнению с группой ГТ (рис. 3). При люминальном А-подтипе медиана ВБП (мВБП) была максимальной и составила 29,6 месяца в группе РИБ + ГТ против 19,5 месяца в группе ГТ ($OR = 0,633$; $p = 0,0007$). При люминальном В-варианте добавление рибозиклиба к ГТ достоверно увеличило мВБП с 12,9 до 22,2 месяца ($OR = 0,521$; $p = 0,0001$). Очень важно, что при HER2-E-подтипе, ассоциированном с более низкой эффективностью ГТ, польза от назначения рибозиклиба была максимальной и позволила увеличить мВБП практически в три раза – с 5,5 до 16,4 месяца с абсолютной разницей в 10 месяцев и снижением относительного риска прогрессирования на 61 % ($OR = 0,390$; $p < 0,0001$). Пациенты с базальноподобным подтипом ($n = 30$) не получили пользы от добавления рибозиклиба ($OR = 1,15$; $p = 0,7670$), хотя эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки. Таким образом, крупнейший анализ, оценивший влияние определенного на основании молекулярно-генетического исследования «истинного» подтипа опухоли на результаты лечения пациентов с ЭР+HER2– мРМЖ, продемонстрировал, что добавление рибозиклиба к ГТ увеличивает ВБП при всех внутренних подтипах, кроме базальноподобного, при этом максимальный выигрыш отмечается при неблагоприятном HER2-E-подтипе [16].

Позднее в исследованиях MONALEESA-2, -3 и -7 был проведен анализ ОВ в зависимости от подтипа и вида лечения (рис. 4, 5) [17]. Как в однофакторном, так и многофакторном анализе внутренний подтип был прогностическим для ОВ в обеих группах терапии ($p < 0,0001$): пациенты с люминальным А-подтипом имели наилучшую ОВ как в руке РИБ + ГТ, так и руке одной ГТ, тогда как пациенты с базальноподобным подтипом – наихудшую. При анализе в пределах самих внутренних подтипов добавление рибозиклиба к ГТ достоверно снижало относительный риск смерти пациентов с HER2-E-подтипом на 40 % ($OR = 0,600$; $p = 0,0180$), с люминальным В – на 31 % ($OR = 0,690$; $p = 0,0230$) и с люминальным А – на 25 % ($OR = 0,750$; $p = 0,0210$). Медиана ОВ в группе РИБ + ГТ при HER2-E-подтипе составила 40,3 месяца против 29,4 в группе только ГТ с абсолютным выигрышем в 11 месяцев, при этом комбинация рибозиклиба с ГТ не увеличивала ОВ

у пациентов с базальноподобным подтипом ($n = 30$; OR = 1,890; $p = 0,1480$). Таким образом, рибосиклиб статистически достоверно и клинически значимо улучшает как ВБП, так и ОВ у большинства пациентов с ЭР + HER2- мРМЖ, по данным ИГХ, за исключением небольшой (около 3 %) группы с внутренним базальноподобным подтипом, определенным на основании профиля экспрессии генов.

Довольно высокая вероятность столкнуться при выборе лечения с HER2-E-подтипом, идентифицировать который с помощью обычных морфологических параметров на современном этапе невозможно, низкая эффективность моноГТ при данном подтипе, значимый и существенный выигрыш в ВБП и ОВ при добавлении рибосиклиба является еще одним аргументом в пользу назначения комбинированной терапии рибосиклибом + ГТ в ранних линиях лечения с целью получения максимальной пользы для пациентов.

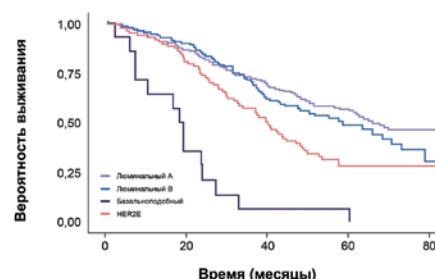
Обладают ли другие CDK4/6-ингибиторы эффективностью при HER2-E-подтипе и какой их них эффективнее? На этот вопрос в будущем ответит идущее в настоящее время исследование HARMONIA, в котором пациенты с мРМЖ и выявленным с помощью теста PAM50 HER2-E-подтипом рандомизируются на терапию первой линии рибосиклиб + ГТ или палбосиклиб + ГТ [18]. В любом случае при отсутствии возможности проведения геномных тестов в условиях реальной клинической практики назначение комбинации рибосиклиб + ГТ является оптимальным и обоснованным выбором терапии «суррогатного» (определенного на основании ИГХ-исследования) подтипе ЭР+HER2- мРМЖ.

В заключение нашего обзора необходимо отметить, что, несмотря на несомненные достижения в области системного лечения, метастатический РМЖ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием и основной причиной смерти от рака [19]. Углубленное понимание биологии опухолевых клеток, механизмов метастазирования и формирования резистентности к терапии может способствовать улучшению результатов терапии, так как внутренние подтипы и экспрессионный профиль генов наряду с предсуществующими и приобретенными мутациями (PIK3CA, ESR1 и рядом других) во многом определяют биологическое поведение опухоли и отражают ее гетерогенность. Информация о внутреннем подтипе, зачастую выходящая за рамки клинко-патологической классификации, применяемой в ежедневной клинической практике, наряду с мутационным профилем может в будущем стать значимым фактором в определении тактики лечения.

Список литературы / References

- van't Veer L.J., Paik S., Hayes D.F. Gene expression profiling of breast cancer: A new tumor marker. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1631–1635.
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406: 747–752.
- Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 10869–10874.
- Hu Z., Fan C., Oh D.S. et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 7, 96 (2006). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-96>
- Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C., Leung S., Voduc D., Vickery T., Davies S., Fauron C., He X., Hu Z., Quackenbush J.F., Stijleman I.J., Palazzo J., Marron J.S., Nobel A.B., Mardis E., Nielsen T.O., Ellis M.J., Perou C.M., Bernard P.S. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10; 27 (8): 1160–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1370.

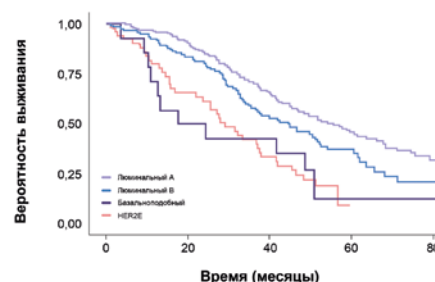
	n (%)	Явления, n	ОВ, медиана, мес.	95% ДИ
Люминальный А	320 (55)	135	68,0	61,5–НД
Люминальный В	154 (26)	75	58,8	48,3–79,2
HER2-E	95 (16)	59	40,3	33,4–49,0
Базальноподобный	16 (3)	14	19,4	10,7–33,2



	222	197	141	45	13
Люминальный А	222	197	141	45	13
Люминальный В	124	102	63	19	5
Базальноподобный	14	7	6	1	1
HER2E	52	32	16	0	0

Рисунок 4. Объединенные данные программы MONALEESA: ОВ в группе «рибосиклиб + ГТ» при различных внутренних подтипах.

	n (%)	Явления, n	ОВ, медиана, мес.	95% ДИ
Люминальный А	222 (54)	122	54,6	48,3–66,2
Люминальный В	124 (30)	79	44,9	35,5–52,6
HER2-E	52 (13)	39	29,4	23,9–42,0
Базальноподобный	14 (3)	11	21,2	12,8–НД



	222	197	141	45	13
Люминальный А	222	197	141	45	13
Люминальный В	124	102	63	19	5
Базальноподобный	14	7	6	1	1
HER2E	52	32	16	0	0

Рисунок 5. Объединенные данные программы MONALEESA: ОВ в группе «плацебо + ГТ» при различных внутренних подтипах.

- Gnant M., Harbeck N., Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel).* 2011; 6 (2): 136–141. DOI: 10.1159/000328054.
- Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep; 24 (9): 2206–23. DOI: 10.1093/annonc/mdt303.
- Eroles P., Bosch A., Pérez-Fidalgo J.A., Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012 Oct; 38 (6): 698–707. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.11.005.
- Cheang M.C., Martin M., Nielsen T.O., Prat A., Voduc D., Rodríguez-Lescure A., Ruiz A., Chia S., Shepherd L., Ruiz-Borrego M., Calvo L., Alba E., Carrasco E., Caballero R., Tu D., Pritchard K.I., Levine M.N., Bramwell V.H., Parker J., Bernard P.S., Ellis M.J., Perou C.M., Di Leo A., Carey L.A. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist.* 2015 May; 20 (5): 474–82. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0372.
- Cejalvo J.M., Martínez de Dueñas E., Galván P., García-Reco S., Burgués Gasión O., Paré L., Antón S., Martinello R., Blancas I., Adamo B., Guerrero-Zotano Á., Muñoz M., Nufiáro P., Vidal M., Pérez R.M., Chacón López-Muniz J.J., Caballero R., Peg V., Carrasco E., Rojo F., Perou C.M., Cortés J., Adamo V., Albanell J., Gomis R.R., Lluch A., Prat A. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res.* 2017 May 1; 77 (9): 2213–2221. DOI: 10.1158/0008-5472.can-16-2717.
- Prat A., Parker J.S., Fan C., Cheang M.C.U., Miller L.D., Bergh J., Chia S.K.L., Bernard P.S., Nielsen T.O., Ellis M.J., Carey L.A., Perou C.M. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol.* 2012 Nov; 23 (11): 2866–2873. DOI: 10.1093/annonc/mds980.

12. Prat A., Cheang M.C., Galván P., Nuciforo P., Paré L., Adamo B., Muñoz M., Viladot M., Press M.F., Gagnon R., Ellis C., Johnston S. Prognostic Value of Intrinsic Subtypes in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Treated with Letrozole with or Without Lapatinib. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 1; 2 (10): 1287–1294. DOI: 10.1001/jamaoncol.
13. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P., Cameron D.A., André F., Arteaga C.L., Zarate J.P., Chakravarty A., Taran T., Le Gac F., Serra P., O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10; 386 (10): 942–950. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663.
14. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Jerusalem G., De Laurentis M., Im S., Petrakova K., Valeria Bianchi G., Martín M., Nusch A., Sonke G.S., De la Cruz-Merino L., Beck J.T., Ji Y., Wang C., Deore U., Chakravarty A., Zarate J.P., Taran T., Fasching P.A. 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 Aug; 32 (8): 1015–1024. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353.
15. Lu Y.S., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Cardoso F., Harbeck N., Hurvitz S., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva Vazquez R., Jung K.H., Babu K.G., Wheatley-Price P., De Laurentis M., Im Y.H., Kuemmel S., El-Saghir N., O'Regan R., Gasch C., Solovieff N., Wang C., Wang Y., Chakravarty A., Ji Y., Tripathy D. 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 Mar 1; 28 (5): 851–859. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-21-3032.
16. Pratt A., Anwesha Chaudhury, Nadia Solovieff, Laia Pare, Debora Martinez, Nuria Chic, Olga Martinez, et al. orrelative biomarker analysis of intrinsic subtypes and efficacy across the MONALEESA Phase III studies & SABCS2020; Abstract GS1–04. Oral. <https://www.sabcs.org/> (last access: 20.03.2023)
17. Lisa Carey, Nadia Solovieff, Fabrice André, Joyce O'Shaughnessy, David A. Cameron, Wolfgang Janni, Gabe S. Sonke, Yoon-Sim Yap, et al. Correlative analysis of overall survival by intrinsic subtype across the MONALEESA-2, -3, and -7 studies of ribociclib + endocrine therapy in patients with HR+/HER2– advanced breast cancer, SABCS2021, Presentation # GS2–00. Oral. <https://www.sabcs.org/> (last access: 20.03.2023)
18. NCT05207709. <https://clinicaltrials.gov/> (last access: 20.03.2023)
19. Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/> (last access: 20.03.2023)

Статья поступила / Received 27.05.23
Получена после рецензирования / Revised 06.06.23
Принята в печать / Accepted 09.06.23

Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии № 1¹, кафедра онкологии². ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

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

Автор для переписки: Коваленко Елена Игоревна. E-mail: eikovalenko@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. «Внутренний мир» люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы: эффективность рибосиклиба в зависимости от истинного (intrinsic) геномного подтипа. *Медицинский алфавит.* 2023; (17): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-22-26>.

About authors

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, Dept of Oncology². ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kovalenko Elena I. E-mail: eikovalenko@mail.ru

For citation: Kovalenko E.I., Artamonova E.V. 'Inner world' of luminal HER2-negative metastatic breast cancer: Efficacy of ribociclib in different intrinsic subtypes. *Medical alphabet.* 2023; (17): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-22-26>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-17-26-31

Нарушения психического здоровья при онкогематологических заболеваниях у детей и подростков

Н.Е. Кравченко¹, О.А. Суетина¹, О.В. Сачук², Т.Т. Валиев²

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

²НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Успехи в лечении онкогематологических заболеваний у детей обуславливают более пристальное внимание не только к достижению ремиссии и длительной многолетней выживаемости пациентов, но и к сопутствующим расстройствам, которые сопровождают как само онкологическое заболевание, так и проводимое лечение. Опухолевые заболевания системы крови вызывают нарушения со стороны всех органов и систем организма и психические дисфункции среди них находятся не на последнем месте.

Цель исследования. Охарактеризовать психическое здоровье и типы психических расстройств у детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями во время стационарного лечения.

Материалы и методы. Проанализировано состояние психического здоровья 169 детей и подростков с гемобластозами, которые находились на лечении в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НИИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2022 году. 50 (29,6%) пациентов потребовали консультации врача-психиатра. Среди онкогематологических заболеваний преобладали острый лимфобластный лейкоз – 25 (50%) больных, лимфомы – 17 (34%) и острый миелобластный лейкоз – 8 (16%) пациентов. Данные о состоянии психического здоровья формировались после осмотра и (или) консультации клинического психолога и психиатра.

Результаты. У всех 50 (100%) пациентов, кому была рекомендована консультация врача-психиатра, отмечался астенический синдром, у 47 (94%) диагностированы расстройства адаптации, тревожно-невротические расстройства – у 15 (30%), аффективные синдромы – у 16 (32%), реже (18 и 14% соответственно) наблюдались девиации поведения и расстройства пищевого поведения. В виде единичных случаев у 2 (4%) больных констатируется интеллектуальная недостаточность и у 1 (2%) – психотический синдром. Как правило, наиболее выраженными психопатологическими состояниями были при поступлении пациента в стационар, но по мере лечения и адаптации происходило их затухание.

Заключение. Треть детей и подростков, поступающих в онкогематологический стационар, требуют консультации врача-психиатра. Мультидисциплинарное ведение таких пациентов врачом – детским онкологом, психиатром и клиническим психологом позволяет эффективно купировать психогенные расстройства, облегчая пребывание пациента в стационарных условиях и обеспечивая наилучший контакт между лечащим врачом и пациентом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психическое здоровье, психиатрические синдромы, лейкозы, лимфомы, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.