

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 20 / 2020

DIAGNOSTICS
& cancer therapyMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия

- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты



Полноценное парентеральное питание

Парентеральное питание считается полноценным только при обеспечении пациента всеми необходимыми¹:

макронутриентами
(белки, жиры и углеводы)

фармаконутриентами
(глутамин и омега-3 жирные кислоты)

микронутриентами
(витамины и микроэлементы)



СМОФКабивен®

Аминокислоты
Липиды
Рыбий жир
Глюкоза



Дипептивен

Глутамин



Аггамель Н

Комплекс микроэлементов

Виталипиг Н взрослый и детский

Комплекс жирорастворимых витаминов

Солувит Н

Комплекс водорастворимых витаминов

СМОФКабивен® центральный и периферический. Показания для применения: парентеральное питание взрослых и детей с 2 лет, когда пероральное или энтеральное питание невозможно, недостаточно или противопоказано. **Противопоказания для применения:** известная гиперчувствительность к яичным или соевым белкам, рыбьему жиру или к любому вспомогательному компоненту препарата; выраженная гиперлипидемия; выраженная печеночная недостаточность; выраженные нарушения свертывания крови; врожденные нарушения метаболизма аминокислот; тяжелая почечная недостаточность при отсутствии доступа к гемодиализу или гемодильтрации; острая фаза шока; неконтролируемая гипергликемия; патологически повышенная концентрация в плазме крови любого из входящих в состав препарата электролитов; общие противопоказания к инфузионной терапии; острый отек легких, гипергидратация, декомпенсированная сердечная недостаточность и гипотоническая дегидратация; геморрагический синдром/синдром активации макрофагов, нестабильные состояния (напр., посттравматическое состояние, некомпенсированный сахарный диабет, инфаркт миокарда в острой стадии, декомпенсированный метаболический ацидоз, септический шок и гипертоническая кома). **Дипептивен.** Показания для применения: применяется у взрослых и детей в рамках полного или смешанного парентерального питания для возмещения глутамина при повышенном его потреблении: гиперметаболическом или гиперкатаболическом состояниях обмена веществ (на фоне множественных травм, ожогов, тяжелых хирургических вмешательств, сепсиса, тяжелых воспалительных процессов, иммунодефицита, злокачественных новообразований). **Противопоказания**

для применения: тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 25 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность, тяжелый метаболический ацидоз, а также непереносимость одного из компонентов препарата. **Виталипиг Н взрослый и детский.** Показания для применения: Виталипиг Н взрослый показан взрослым пациентам и детям старше 11 лет для обеспечения суточной потребности в жирорастворимых витаминах А, D2, Е, К1 при парентеральном питании. Виталипиг Н детский используется у новорожденных и детей до 11 лет для обеспечения суточной потребности в жирорастворимых витаминах А, D2, Е, К1 при парентеральном питании. **Противопоказания для применения:** повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата; заболевания, протекающие с нарушением обмена жиров, такие как почечная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет, панкреатит, нарушение функции печени, гипотиреоз (если отмечается гипертриглицеридемия) и тяжелый сепсис. У таких больных в случае использования Виталипида необходимо тщательно контролировать уровень триглицеридов в сыворотке крови. Повышенная чувствительность к протеинам сои и яич. **Аггамель Н.** Показания для применения: в качестве добавки, обеспечивающей базальную или умеренно повышенную потребность в микроэлементах у пациентов при частичном и полном парентеральном питании. **Противопоказания для применения:** полная обструкция желчных путей, гиперчувствительность, дети с массой тела менее 15 кг. **Солувит Н.** Показания для применения: применяется как составная часть полного парентерального питания для удовлетворения суточной потребности в водорастворимых витаминах у детей и взрослых. **Противопоказания для применения:** гиперчувствительность к любому ингредиенту препарата в анамнезе.

1. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Lervive X, Pichard C. ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009 Aug;28(4):387-400.

Представленный материал предназначен исключительно для Специалистов Здравоохранения, не может использоваться иными лицами, в том числе для записи консультации с врачом и для принятия решения о применении указанного материала. Продукция Компании. Продукция, указанная в данном материале, является лекарственным средством, имеет противопоказания к применению и использованию. Перед употреблением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

ООО «Фрезениус Каби», 125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Тел.: (495) 988-45-78, Факс: (495) 988-45-79
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com, www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

PNN-2020-JUN-98 10.06.2020

**Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крижель Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунцов Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель направления «Диагностика
и онкотерапия»: Н.В. Кирюхин, medalfavit1@list.ru

Руководитель отдела маркетинга и рекламы:
Е.П. Гершман, medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности:
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 20 июня 2020 года.

Для подписки по каталогу агентства «Роспечать»
индекс 36228. «Медицинский алфавит» (комплект)

Содержание

- 6 Безопасность и эффективность афлиберцепта с режимом FOLFIRI в лечении метастатического колоректального рака в реальной клинической практике: результаты российского проспективного мультицентрового наблюдательного исследования SAFETRAP
Е.В. Артамонова, В.А. Горбунова, А.А. Мещеряков, Л.Ю. Владимирова, Н.С. Бесова
- 15 Первый опыт применения комбинации конформной лучевой терапии с внутриаартериальным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы, осложненным персистирующим хроническим болевым синдромом
А.А. Стаценко, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский, С.А. Попов, А.А. Поликарпов, Е.В. Власова, Л.И. Корытова
- 21 Радиогеномика рака молочной железы – новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий (обзор литературы)
Н.И. Рожкова, В.К. Божженко, И.И. Бурдина, С.Б. Запирова, Е.А. Кудинова, П.Г. Лабазанова, М.Л. Мазо, С.Ю. Микушин, С.П. Прокопенко, О.Э. Якобс
- 30 Неoadъювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни
Е.И. Коваленко, Е.В. Артамонова
- 34 Тройной негативный рак молочной железы: особенности клинического течения в зависимости от статуса рецепторов андрогена и уровня их экспрессии
Н.Ю. Шагина, И.К. Воронников, С.Б. Поликарпова, Ф.А. Шамилов, В.Ю. Кирсанов, Е.А. Бозуш
- 38 Производные нитрозомочевины в лечении больных нейроэндокринными опухолями. Клинический случай успешного лечения большой диссеминированной высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы с выраженным карциноидным синдромом в четвертой линии терапии
С.Г. Багрова, Г.С. Емельянова, В.А. Горбунова, А.А. Коломейцева, Н.В. Любимова, А.А. Маркович, Н.С. Бесова, Е.И. Коваленко, Е.В. Артамонова
- 42 Клиническое применение скитинграфии и ОФЭКТ/КТ с препаратом ^{99m}Tc-Текстротид у пациентов с нейроэндокринными опухолями
С.М. Каспшик, М.Б. Долгушин, Е.В. Артамонова, А.А. Маркович, А.Д. Рыжков, Г.С. Емельянова, М.Е. Билик
- 46 Результаты лечения пациентов с местнораспространенным раком орофарингеальной области
С.С. Артемьев, З.А.-Г. Раджабова, Р.А. Назмудинов, М.А. Котов, Е.В. Артемьева, М.А. Раджабова
- 49 Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в лейомиосаркомах различных анатомических локализаций
О.А. Розонова, Е.В. Артамонова, Н.А. Козлов
- 54 Роль нутритивной поддержки в лечении пациентов онкологического профиля, инфицированных SARS-CoV-2
Е.В. Гамеева, А.В. Дмитриев, А.Е. Шестопалов
- 60 Иммуноотерапия при местнораспространенном, рецидивном и метастатическом раке головы и шеи: последние достижения и будущие направления
З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, А.С. Митрофанов, З.С. Бекьяшева, Е.В. Левченко
- 72 Подписка

Contents

- 6 Safety and efficacy of aflibercept in FOLFIRI regime in treatment of metastatic colorectal cancer in real clinical practice: results of Russian prospective multicentre observational study SAFETRAP
E. V. Artamonova, V. A. Gorbunova, A. A. Meshcheryakov, L. Yu. Vladimirova, N. S. Besova
- 15 First experience of using combination of conformal radiation therapy with intra-arterial administration of gemcitabine and nanostabilized paclitaxel in patients with locally advanced pancreatic cancer complicated by persistent chronic pain
A. A. Statsenko, V. E. Moiseenko, A. V. Pavlovsky, S. A. Popov, A. A. Polikarpov, E. V. Vlasova, L. I. Korytova
- 21 Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review)
N. I. Rozhkova, V. K. Bozhenko, I. I. Burdina, S. B. Zapirova, E. A. Kudina, P. G. Labazanov, M. L. Mazo, S. Yu. Mikushin, S. P. Prokopenko, O. E. Yakobs
- 30 Neoadjuvant therapy for breast cancer. Value of residual disease
E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova
- 34 Triple negative breast cancer: features of clinical course depending on status of androgen receptors and level of its expression
N. Yu. Shagina, I. K. Voronnikov, S. B. Polikarpov, F. A. Shamilo, V. Yu. Kirsanov, E. A. Bogush
- 38 Derivatives of nitrosoureas in treatment of patients with neuroendocrine tumors. Clinical case of successful treatment of patient with disseminated highly differentiated neuroendocrine pancreatic tumor with severe carcinoid syndrome in fourth line of therapy
S. G. Bagrova, G. S. Emelyanova, V. A. Gorbunova, A. A. Kolomeitseva, N. V. Lyubimova, A. A. Markovich, N. S. Besova, E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova
- 42 Clinical utility of scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tectrotyd in patients with neuroendocrine tumors
S. M. Kaspshik, M. B. Dolgushin, E. V. Artamonova, A. A. Markovich, A. D. Ryzhkov, G. S. Emelyanova, M. E. Bilik
- 46 Results of treatment of patients with locally advanced oropharyngeal cancer
S. S. Artemiev, Z. A.-G. Radzhabova, R. A. Nazhmudinov, M. A. Kotov, E. V. Artemieva, M. A. Radzhabova
- 49 Expression of steroid hormone receptors in leiomyosarcoma of different anatomic localizations
O. A. Rozonova, E. V. Artamonova, N. A. Kozlov
- 54 Nutritional management in cancer patients with SARS-COV-2 infection
E. V. Gameeva, A. V. Dmitriev, A. E. Shestopalov
- 60 Immunotherapy for regional, recurrent and metastatic head and neck cancer: recent advances and future directions
Z. A.-G. Radzhabova, M. A. Kotov, A. S. Mitrofanov, Z. S. Bekyasheva, E. V. Levchenko
- 72 Subscription

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (г. Москва), д.м.н., в.н.с. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDH», проф. кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ № 40»

Орлова Рашида Вахидовна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Араблинский Андрей Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф., врач высшей категории, зав. отделом лучевой диагностики МБУЗ «КБ им. С.П. Боткина», проф. кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. НИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Вишнякова Мария Валентиновна (г. Москва), д.м.н., рук. рентгенологического отдела, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор онкологической клиники «ЭвиМед»

Долгушин Борис Иванович (г. Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Карлова Наталья Александровна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., заслуженный врач России, проф. научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»,

Кармазановский Григорий Григорьевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»

Колядина Ирина Владимировна (г. Москва), д.м.н., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Королева Ирина Альбертовна (г. Самара), д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБ «Медицинский университет «РЕАВИЗ»

Куккош Марина Юрьевна (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDH»

Лактионов Константин Константинович (г. Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Манзюк Людмила Валентиновна (г. Москва), д.м.н., проф. рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO

Поляков Андрей Павлович (г. Москва), д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. кафедры пластической хирургии РUDH, проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГАОУ ВО «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Рожкова Надежда Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РUDH»

Семглазова Татьяна Юрьевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Синицын Валентин Евгеньевич (г. Москва), д.м.н., проф., рук. центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр»

Соколов Виктор Викторович (г. Москва), д.м.н., проф. онкологии, заслуженный врач России, рук. эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ткачев Сергей Иванович (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Тюляндина Александра Сергеевна (г. Москва), к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Тюрин Игорь Евгеньевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО «РМАНПО», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Черемисин Владимир Максимович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., президент Санкт-Петербургского радиологического общества, зав. отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Городская Мариинская больница», рук. курса лучевой диагностики медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., MD, DMSci

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M. D., MD, DMSci, professor

Orlova R. V., MD, DMSci, professor

Scientific Editor

Polikarpova C. B., MD, DMSci, professor

Arablinsky A. V., MD, DMSci, professor

Borsukov A. V., MD, DMSci, professor

Vishnyakova M. V., MD, DMSci

Vladimirova L. Yu., MD, DMSci, professor

Gladkov O. A., MD, DMSci

Dolgushin B. I., MD, DMSci, professor, RAS corr. member

Karlova N. A., MD, DMSci, professor

Karmazanovsky G. G., MD, DMSci, professor

Kolyadina I. V., MD, DMSci, professor

Koroleva I. A., MD, DMSci, professor

Kukosh M. Yu., MD, PhD

Laktionov K. K., MD, DMSci

Manzyuk L. V., MD, DMSci, professor

Polyakov A. P., MD, PhD

Rozhkova N. I., MD, DMSci, professor

Semiglazova T. Yu., MD, DMSci

Sinitsyn V. E., MD, DMSci, professor

Sokolov V. V., MD, DMSci, professor

Tkachyov S. I., MD, DMSci, professor

Tyulyandina A. S., MD, PhD

Tyurin I. E., MD, DMSci, professor

Cheremisov V. M., MD, DMSci, professor

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., следует оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метрономная терапия, комбинации с анти-HER 2-препаратами. *Медицинский алфавит*. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

For citation: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER 2 drugs. *Medical alphabet*. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

ЗАДУМАЙТЕСЬ ДВАЖДЫ

ПРИ ВЫБОРЕ II ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МКРР)

ЗАЛТРАП® + FOLFIRI¹ достоверно увеличивает^{2*}:

- **общую выживаемость на 3,1 мес.**
- **выживаемость без прогрессирования в 1,5 раза**
- **частоту объективного ответа более чем в 2 раза**

* По сравнению с монотерапией режимом FOLFIRI в группе пациентов с индексом соматического статуса 0 и любым количеством метастазов или с индексом соматического статуса 1 и менее чем 2 метастазами. Из группы были исключены пациенты с прогрессированием заболевания в течение 6 месяцев после завершения оксалиплатин-содержащей адъювантной терапии.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап®. Регистрационный номер: ЛП-002534. Торговое название: Залтрап®. МНН: афлиберцент. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (МКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатин-содержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения (препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, фторурацил, кальция фолиат (FOLFIRI)). Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберценту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®, тяжелые кровотечения; артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III-IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Побочное действие. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) (всех степеней тяжести, с частотой $\geq 20\%$), наблюдавшимися, по крайней мере, на 2 % чаще при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI, чем при применении химиотерапевтической схемы FOLFIRI, были следующие НР (в порядке снижения частоты возникновения): лейкопения, диарея, нейтропения, протеинурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение артериального давления, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовое кровотечение, абдоминальные боли, дисфония, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль. Частота возникновения нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто: $\geq 10\%$; часто: $\geq 1\%$ - $< 10\%$; нечасто: $\geq 0,1\%$ - $< 1\%$; редко: $\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$; очень редко: $< 0,001\%$; частота неизвестна – по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным. НР со степенью тяжести ≥ 3 : очень часто – инфекции, лейкопения, нейтропения, повышение артериального давления, диарея, стоматит, астения. Часто – нейтропенические инфекции/сепсис, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения ≥ 3 степени тяжести, реакции гиперчувствительности, дегидратация, снижение аппетита, головная боль, артериальные тромбозмобилические осложнения, венозные тромбозмобилические осложнения, кровотечения, боль в животе, боль в верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), протеинурия, астения, увеличение АСТ, АЛТ, потеря веса. Нечасто – гиперчувствительность, затруднение дыхания, носовое кровотечение, дисфония, боль в области ротоглотки, перфорация стенок ЖКТ, ректальное кровотечение, прокталгия, нарушение заживления ран, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. НР со степенью тяжести ≤ 3 : часто – назофарингит, ринорея, геморрой, зубная боль, гиперпигментация кожи.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® ЛП-002534-180219.

2. Chau et al. BMC Cancer. 2014;14: 605.

FOLFIRI: Иринотекан 180 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолиат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сут.).



Е. В. Артамонова



В. А. Горбунова



А. А. Мещеряков



Л. Ю. Владимирова



Н. С. Бесова

Безопасность и эффективность афлиберцепта с режимом FOLFIRI в лечении метастатического колоректального рака в реальной клинической практике: результаты российского проспективного мультицентрового наблюдательного исследования SAFETRAP

Е. В. Артамонова, д.м.н., проф., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии²

В. А. Горбунова, д.м.н., проф., гл. научный консультант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

А. А. Мещеряков, д.м.н., проф., зав. онкологическими отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 2¹

Л. Ю. Владимирова, д.м.н., проф., зав. отделом лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1³

Н. С. Бесова, к.м.н., в.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Safety and efficacy of aflibercept in FOLFIRI regime in treatment of metastatic colorectal cancer in real clinical practice: results of Russian prospective multicentre observational study SAFETRAP

E. V. Artamonova, V. A. Gorbunova, A. A. Meshcheryakov, L. Yu. Vladimirova, N. S. Besova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia; Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia; National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Цель. Основной задачей проспективного многоцентрового наблюдательного исследования являлась оценка побочных проявлений, наблюдающихся во время проведения комбинированной терапии афлиберцептом с режимом FOLFIRI в реальной клинической практике. Несмотря на большой опыт использования афлиберцепта в федеральных онкологических центрах, данный режим все еще воспринимается профессиональным сообществом как имеющий тяжелый профиль переносимости по сравнению с другими режимами химиотерапии, включающими антиангиогенные препараты. Принимая во внимание ограниченный опыт использования афлиберцепта в России, критически важно было оценить и документально обозначить побочные проявления, наблюдающиеся в процессе терапии в режиме «афлиберцепт + FOLFIRI» у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) в условиях реальной клинической практики. **Методы.** Отбор центров для участия в исследовании производился методом рандомизации. Отобрано 20 центров, имеющих опыт лечения больных мКРР. Исследователям было рекомендовано последовательно регистрировать всех пациентов, соответствующих критериям отбора. Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 101. Подлежали оценке данные 91 больного. 14 (15,4%) больных из 91 не соответствовали критериям включения и были исключены из анализа: 10 не получали оксалиплатин во время последней линии химиотерапии, предшествующей включению в исследование, у 4 прогрессирование болезни возникло более чем за 6 месяцев после окончания адъювантной терапии. **Результаты.** В целом 265 событий, зарегистрированных как побочные проявления от проводимого лечения (TEAEs), наблюдались у 77 пациентов, подлежащих анализу в соответствии с протоколом.

Summary

Aim. The main objective of the prospective multicentre observational study is to describe adverse events occurred during treatment with aflibercept plus FOLFIRI therapy in real life practice. In despite of broad use of aflibercept in Federal oncological centers, this regimen is still perceived by healthcare professionals (HCPs) as having worse safety profile in comparison with other antiangiogenic agents. Taking into account limited experience of using aflibercept in Russia it's critically important to evaluate and document adverse events occurred with treatment in aflibercept plus FOLFIRI regimen in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in real-life practice. **Methods.** The physician selection was performed as a random process. Twenty sites with experience in treatment of mCRC patients were selected. The investigators were encouraged to enroll all patients meeting eligibility criteria in consecutive manner. Total number of included patients into the study patient was 101. Data were evaluable for 91 patients. 14 of 91 (15.4%) patients didn't meet inclusion criteria and were excluded from the per protocol analysis: 10 patients didn't receive oxaliplatin within the last line of therapy preceding inclusion into the study and in 4 patients progression occurred more than 6 months after the end of adjuvant therapy. **Results.** Overall, 265 treatment emergent adverse events (TEAEs) occurred in the 77 patients analysed per protocol. In total, 23 grade 3 and 5 grade 4 TEAEs were reported by 16 and 4 patients, respectively. The most common TEAEs were nausea (68 events in 31 [40.3%] patients), diarrhea (43 events in 25 [32.5%] patients), hypertension (36 in 20 [26.0%] patients), neutropenia (29 events in 15 [19.5%]

В общем 23 случая токсичности III степени и 5 случаев IV степени возникли у 16 и 4 пациентов соответственно. Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота (68 случаев у 31 [40,3%] пациента), диарея (43 случая у 15 [19,5%] пациентов), повышение давления (36 случаев у 20 [26,0%] пациентов), нейтропения (29 случаев у 15 [19,5%] пациентов), астенция (28 случаев у 12 [15,6%] пациентов). Три случая стоматита I–II степени возникли у 2 больных, у 1 пациента зарегистрирован случай носового кровотечения I степени. Не зарегистрировано возникновения желудочно-кишечных перфораций, фистул, изъязвлений, артериальных или венозных тромбозов. В течение этого исследования документировано семь случаев серьезных побочных проявлений у 5 (6,5%) из 77 пациентов. Из-за нежелательных явлений терапия была отменена у 5 (11,1%) из 45 пациентов. Связанных с лечением случаев летальности не зарегистрировано. **Заключение.** Это национальное (русское) проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование у пациентов с мКРР в ежедневной клинической практике показало, что афлиберцепт в комбинации с FOLFIRI характеризуется хорошей переносимостью и управляемым профилем безопасности, соответствующим результатам исследования III фазы VELOUR.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, химиотерапия, афлиберцепт, нежелательные явления.

patients), asthenia (28 events in 12 [15.6%] patients). Three cases of grade 1–2 stomatitis were reported in 2 (2.6%) patients. And one patient reported grade 1 epistaxis during the study. There was no case of gastrointestinal perforation, fistula development, ulceration, arterial or venous thromboembolism. During this study seven serious adverse events were documented in 5 (6.5%) patients of 77. The reason for treatment discontinuation in 5 (11.1%) of 45 cases was adverse event. No death, classified as related to any component of therapy, was reported in this study. **Conclusion.** This national (Russian) prospective multicentre non-interventional study conducted in patients with mCRC in daily practice suggests that aflibercept plus FOLFIRI has a manageable safety profile in line with VELOUR phase III study.

Key words: metastatic colorectal cancer, chemotherapy, aflibercept, adverse events.

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости и второе в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире: по статистике за 2018 год, зарегистрировано 1849 518 новых случаев КРР, 880 792 пациента погибли [1]. Большинство пациентов с метастатической формой заболевания имеют нерезектабельные метастазы, которые не могут быть излечены, однако разработанная в последние несколько лет стратегия персонализированного последовательного назначения таргетных препаратов и различных схем химиотерапии (ХТ) позволяет добиться максимального продления жизни при сохранении ее качества.

Необходимость обеспечения долгосрочного контроля роста опухоли привела к возрастанию роли терапии второй линии, одной из важнейших опций которой является комбинация FOLFIRI с афлиберцептом. Это объясняется тем, что применение оксалиплатин-содержащего режима в первой линии с последующим переходом на схему FOLFIRI представляется оптимальным вариантом выбора последовательной терапии для большинства больных с нерезектабельными метастазами (особенно с учетом возможности повторного назначения оксалиплатина в поздних линиях у части пациентов) [2] и наиболее часто используется в реальной клинической практике в РФ. Эффективным и универсальным комбинаторным партнером для режима FOLFIRI во второй линии является антиангиогенный препарат афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, который состоит из двух фрагментов экстрацеллюлярных доменов рецепторов VEGFR 1 и VEGFR 2 (они обеспечива-

ют основные механизмы действия), соединенных с Fc-фрагментом молекулы иммуноглобулина G1 (IgG1) человека (эта часть отвечает за фармакокинетику). Благодаря такому уникальному строению афлиберцепт становится настоящей ловушкой (VEGF Trap) факторов роста и блокирует различные изоформы VEGF (VEGF-A и -B), а также PlGF, предотвращая их взаимодействие с эндогенными рецепторами. В многочисленных экспериментальных работах и исследованиях I и II фазы афлиберцепт продемонстрировал многообещающие результаты [3, 4, 5, 6, 7], после чего было проведено рандомизированное исследование III фазы VELOUR по оценке эффективности добавления афлиберцепта к режиму FOLFIRI во второй линии терапии мКРР.

В этом исследовании на широкой популяции пациентов было показано, что добавление афлиберцепта к комбинации FOLFIRI во второй линии терапии мКРР достоверно увеличивало все показатели эффективности, включая общую выживаемость (отношение риска ОР для ОВ = 0,817; $p = 0,0032$), выживаемость без прогрессирования (ОР для ВБП = 0,758; $p = 0,00007$) и частоту объективного ответа (ЧОО 19,8 против 11,1%; $p = 0,0001$) [8, 9]. Выигрыш в показателях выживаемости не взаимосвязан со статусом ECOG, локализацией метастазов и предшествующим применением бевацизумаба в первой линии лечения: польза от назначения афлиберцепта регистрировалась во всех подгруппах пациентов [10, 11, 12]. Общая частота нежелательных явлений (НЯ) была практически одинаковой и составила 99,2 против 97,2% для афлиберцепта и контроля соответственно, однако побочные эффекты III–IV степени чаще

регистрировались в экспериментальной группе (83,5 против 62,5%) [8, 9]. Применение афлиберцепта ассоциировалось не только с типичными для антиангиогенной терапии НЯ, но и с увеличением частоты диареи и нейтропении [8, 9], поэтому его интеграция в повседневную клиническую практику онкологических учреждений, которые не участвовали в клинических исследованиях афлиберцепта, столкнулась с некоторыми сложностями, обусловленными отсутствием практического опыта работы с препаратом.

Необходимо отметить, что одной из общих проблем рандомизированных исследований является жесткий прескрининговый и скрининговый отбор пациентов с исключением случаев с серьезной сопутствующей патологией, статусом ECOG 2–3 (как правило, допускается только статус ECOG 0–1), неуточненным анамнезом адъювантной терапии или отсутствием измеряемых очагов, что нередко встречается в рутинной практике. Поэтому переносимость комбинаций и режимов химио- и таргетной терапии в реальной жизни может отличаться от данных, полученных в рандомизированных программах, и влиять в том числе на эффективность лечения. Кроме того, многоцентровые международные клинические исследования представляют в основном усредненные результаты для всей когорты испытуемых, и эти данные не всегда сопоставимы с результатами, полученными в конкретной стране (популяции). Именно поэтому в настоящее время в мире все шире проводятся наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и переносимость препарата в конкретной неотобранной популяции пациентов.

В нашей работе представлены результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования SAFETRAP (AFLIBL07978) по оценке безопасности и эффективности комбинации «афлиберцепт + FOLFIRI» в повседневной клинической практике у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), которые ранее получали лечение на основе оксалиплатина.

Материалы и методы

Дизайн исследования: национальное (российское) проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование по контролю безопасности препарата афлиберцепт в комбинации с FOLFIRI в реальной клинической практике у пациентов с мКРР, ранее получавших лечение на основе оксалиплатина. После включения в исследование пациент получал до 12 циклов терапии комбинацией афлиберцепта с FOLFIRI (до 7 месяцев лечения) с последующим наблюдением в течение месяца.

Первичная цель исследования

Оценить нежелательные явления, возникающие в процессе терапии афлиберцептом в комбинации с FOLFIRI, в реальной клинической практике в Российской Федерации.

Дополнительные цели исследования

Описать: нежелательные явления из группы особого интереса, к которым относятся артериальная гипертензия, протеинурия, кровотечение, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, фистула, артериальная и венозная тромбоземболия, диарея, нейтропения и стоматит или изъязвления; объем терапии, в том числе в возрастных подгруппах младше 65 и старше 65 лет с предшествующим применением бевацизумаба или без него; предшествующее лечение пациентов, в том числе в подгруппах с (без) антиEGFR-препаратов; последующее лечение (после химиотерапии афлиберцептом с FOLFIRI), а также оценить время до прогрессирования заболевания (ВДП) по оценке исследователей; частоту объективного ответа (ЧОО), по оценке исследователей; частоту назначения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

(Г-КСФ); общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП).

Чтобы обеспечить объективное отражение реальной клинической практики в РФ, мы случайным образом отобрали 20 онкологических клинических центров, имеющих опыт лечения пациентов с мКРР, непосредственно набор пациентов осуществляли 16. В исследование включались все обратившиеся в данные центры пациенты с метастатическим раком ободочной или прямой кишки, ECOG менее 2, которым, по решению врача, участвующего в исследовании, была показана терапия комбинацией афлиберцепта с FOLFIRI в соответствии с национальными рекомендациями и официальной инструкцией к препаратам. Ранее пациенты должны были иметь прогрессирование болезни во время или после ХТ с оксалиплатином, которая проводилась по поводу метастатического рака или в срок не более 6 месяцев от окончания адъювантной оксалиплатиносодержащей терапии.

Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом цикле в соответствии с классификацией NCI-CTCAE [13], для отдельного анализа были собраны сведения о специфической токсичности афлиберцепта, как наиболее значимой для клинической работы с антиангиогенными препаратами.

Выживаемость больного без прогрессирования (ВБП) болезни определялась как интервал времени от момента начала ХТ с афлиберцептом до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше.

Общая выживаемость (ОВ) больного определялась как интервал времени от момента начала ХТ с афлиберцептом до регистрации смерти пациента от любой причины.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплана-Майера. Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS 21.

Результаты

Набор в исследование осуществляли 16 исследовательских центров, информированное согласие подписали 103 пациента, из них двое не соответ-

ствовали критериям включения и для 10 не были предоставлены индивидуальные регистрационные карты (ИРК), поэтому в полный анализ был включен 91 пациент. При изучении ИРК оказалось, что 14 пациентов не полностью соответствовали критериям включения, так как или получали оксалиплатин не в предшествующей линии терапии, а ранее ($n = 10$), или время от окончания адъювантной терапии до прогрессирования было более 6 месяцев, что не соответствовало требованиям протокола. Таким образом, в анализ терапии в соответствии с протоколом было включено 77 пациентов.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Мужчин было 36 (46,8%), женщин – 41 (53,2%), медиана возраста составила 57 лет (от 36 до 76), медиана массы тела – 78 кг (49–122), медиана роста – 170 см (148–188), и медиана индекса массы тела – 26,7 (в среднем 27,6; от 18 до 38,5). Статус ECOG 0 отмечен у 37 (48,1%) пациентов, ECOG 1 – у 40 (51,9%). Рак ободочной кишки диагностирован в 43 (55,8%) случаях, рак прямой кишки – в 34 (44,2%), гистологических у всех 100% была выявлена аденокарцинома, исходно IV стадия диагностирована у 48 (62,3%). Молекулярно-генетический анализ различного объема был выполнен не у всех включенных в исследование пациентов, мутации гена *KRAS* выявлены в 36,4% случаев (20 из 55), мутации гена *NRAS* – в 23,8% (10 из 42) и мутации гена *BRAF* – в 12,5% (2 из 16) случаев.

Медиана времени от момента выявления отдаленных метастазов до включения в исследование составила 1,1 года (0,0–6,8). Наиболее частой локализацией метастазов были печень – 71,4% (55 из 77), легкие – 33,8% (26 из 77), лимфатические узлы – 27,3% (21 из 77) и брюшина – 15,6% (12 из 77); в единичных случаях выявлены метастазы в костях – 3,9% (3 из 77), коже – 2,6% (2 из 77), по 1 случаю – в яичниках (1,3%), надпочечниках (1,3%) и спинном мозге (1,3%). Предшествующее лечение включало операцию у 85,7% (66 из 77) пациентов, лучевую терапию – у 13% (10 из 77), бевацизумаб получали 14,3% (11 из 77), антиEGFR – 15,6% (12 из 77).

В популяции «получавших лечение в соответствии с протоколом» ($n = 77$) 28,6% (22 из 77) закончили все 12 циклов терапии комбинацией афлиберцепта с FOLFIRI; 58,4% (45 из 77) досрочно прекратили лечение; кроме того, связь с пациентами была утрачена в 6,5% случаев; умер 1 (1,3%); другое – 5,2%. Причиной досрочного прекращения исследуемой терапии ($n = 45$) в подавляющем большинстве случаев было прогрессирование заболевания (62,2%) и только в 11,1% – нежелательное явление; 26,7% пациентов имели другие причины (табл. 2). По отношению ко всей популяции из 77 пациентов лечение прекратили досрочно в связи с прогрессированием 36,4% (28 из 77), из-за нежелательного явления – 6,5% (5 из 77).

Интенсивность дозового режима была высокой, медиана средней дозы афлиберцепта на цикл составила 300 мг (145,3–400,0), то есть 4 мг/кг (2,2–5,6) при медианной суммарной дозе (AUC) 1888 мг (220–4800), то есть 24,3 мг/кг (3,9–66,7). У пациентов до 65 лет медиана средней дозы афлиберцепта на цикл составила 300 мг (145,3–400,0), то есть 4,0 мг/кг (2,2–4,8) при медианной суммарной дозе (AUC) 1904 мг (220–4800), то есть 24,1 мг/кг (3,9–58,1). В подгруппе 65 лет и старше медиана средней дозы афлиберцепта на цикл не отличалась и составила 300 мг (200–400), то есть 4,0 мг/кг (2,9–5,6) при медианной суммарной дозе (AUC) 1800 мг (720–4800), то есть 25 мг/кг (8,7–66,7). У пациентов, которые ранее получали бевацизумаб, медиана средней дозы афлиберцепта на цикл составила 280 мг (222–350), то есть 4,0 мг/кг (2,7–4,0) при медианной суммарной дозе (AUC) 1400 мг (44–4104), то есть 16 мг/кг (7,9–48,0). В подгруппе ранее не получавших бевацизумаб медиана средней дозы афлиберцепта на цикл была достоверно выше и составила 300 мг (145,3–400,0), то есть 4,0 мг/кг (2,2–5,6) при медианной суммарной дозе (AUC) 1904 мг (220–4800), то есть 24,4 мг/кг (3,9–66,7). Интересно, что медиана числа циклов лечения у пациентов младше 65 лет составила 6,5 (от 1 до 12), тогда как в подгруппе 65 лет и старше была 8,0 (от 3 до 12), что свидетельствует о хорошей переносимости лечения возрастными пациентами. Медианное количество циклов

Таблица 1
Характеристика включенных в исследование пациентов

Фактор		n = 77	Процент
Возраст, медиана Средняя (σ)		57 (36–76) 56,1 (8,6)	
Возрастная группа	До 65 лет	64	83,1
	После 65 лет	13	16,9
Пол	Женский	41	52,5
	Мужской		
ECOG	0	37	48,1
	1	40	51,9
Первичная опухоль	Удалена	66	85,6
	Не удалена	11	14,4
Гистология	Аденокарцинома	77	100,0
Молекулярно-генетический анализ			
Статус KRAS, n = 55	Мутация	20	36,4
	Дикий тип	55	63,6
Статус NRAS, n = 42	Мутация	10	23,8
	Дикий тип	32	76,2
Статус BRAF, n = 16	Мутация	2	12,5
	Дикий тип	14	87,5
Локализация метастазов		n = 77	Процент
	Печень	55	71,4
	Легкие	26	33,8
	Лимфатические узлы	21	27,3
	По брюшине	12	15,6
	Кости	3	3,9
	Кожа	2	2,6
	Яичники	1	1,3
	Надпочечники	1	1,3
	Спинальный мозг	1	1,3

Таблица 2
Причины прекращения лечения и участия в исследовании

Характеристика	Всего	
Причины прекращения участия в исследовании	n (%)	95%-ный ДИ*
Досрочно прекратили лечение	45 (58,4)	[41,2–73,9]
Закончили 12 циклов терапии афлиберцептом/FOLFIRI	22 (28,6)	[15,8–41,9]
Прекращение наблюдения в рамках исследования из-за утраты связи с пациентом	5 (6,5)	[1,8–20,7]
Другое*	4 (5,2)	[1,3–19,0]
Умерли	1 (1,3)	[0,1–13,2]
Причины досрочного прекращения исследуемой терапии, n = 45 (100%)		
Прогрессирование заболевания	28 (62,2)	[44,1–77,5]
Другое*	12 (26,7)	[14,0–44,8]
Нежелательное явление	5 (11,1)	[4,0–27,4]

Примечание: * – ДИ – доверительный интервал; * – недоступность препарата или по просьбе пациента.

у ранее получавших бевацизумаб было 4 (от 2 до 12); у пациентов, которые ранее не получали бевацизумаб, – 7 (от 1 до 12), различия недостоверны.

Мы провели сравнение причин прекращения терапии афлиберцептом в нашем наблюдательном исследовании и рандомизированном клиническом исследовании III фазы VELOUR [9], данные представлены в табл. 3. В целом в нашем исследовании афлиберцепт отменялся из-за токсичности значительно реже (всего 2,6 против 26,6%), также

реже причиной отмены было прогрессирование болезни (36,4 против 49,8% соответственно), табл. 3.

Основной конечной точкой исследования была оценка частоты и степени выраженности (НЯ). В выборке пациентов, получавших терапию в соответствии с протоколом ($n = 77$ –100%), отмечено 265 НЯ, причем у каждого из пациентов было зарегистрировано как минимум одно нежелательное явление. Медиана степени тяжести НЯ составила 2,0; НЯ III и IV степени

Таблица 3
Число циклов и причины отмены терапии: сравнение с исследованием VELOUR

Причины отмены терапии	Популяция «по протоколу», n = 77 (100%)	VELOUR, n = 611 (100%)
Медиана числа циклов афлиберцепта	7 (1–12)	9 (1–50)
Прогрессирование	28 (36,4%)	49,8%
Нежелательное явление: – привело к отмене любого компонента терапии – привело к отмене афлиберцепта	5 (6,5%) 2 (2,6%)	– 26,6%
Другое	22 (28,6%)	–
Продолжает терапию	Не применимо	23,1%
Завершение терапии	22 (28,6%)	Не применимо

Таблица 4
Общее описание нежелательных явлений

Характеристика	n = 77	n = 91
Общая частота НЯ	77 (100%)	91 (100%)
Степень тяжести НЯ для каждого пациента: медиана	2	2
НЯ в зависимости от степени тяжести: число пациентов (%) и число явлений		
Нежелательные явления I степени	18 (23,7%) 110	21 (23,3%) 119
Нежелательные явления II степени	38 (50%) 123	47 (52,2%) 143
Нежелательные явления III степени	16 (21,1%) 23	18 (20,0%) 25
Нежелательные явления IV степени	4 (5,3%) 5	4 (4,4%) 5
Отсутствующее значение	1 (1,3%) 4	1 (1,3%) 4
Характеристика НЯ III и IV степени тяжести: число пациентов (%) и число явлений		
Связаны с афлиберцептом	33 (42,9%) 81	40 (44,0%) 90
Привели к прекращению терапии афлиберцептом	2 (2,6%) 2	3 (3,3%) 4
Связаны с 5-ФУ	60 (77,9%) 195	66 (72,5%) 209
Привели к прекращению терапии 5-ФУ	2 (2,6%) 2	2 (2,2%) 2
Связаны с иринотеканом	58 (75,3%) 180	66 (72,5%) 200
Привели к прекращению терапии иринотеканом	2 (2,6%) 4	2 (2,2%) 4
Связаны с фолином кальция	11 (14,3%) 53	12 (13,2%) 54
Привели к прекращению терапии фолином кальция	1 (1,3%) 1	1 (1,3%) 1
Серьезные НЯ	5 (6,5%) 7	6 (6,6%) 8

(28 событий) отмечены у 26,3% (20 из 77) пациентов, в том числе 23 события III степени – у 21,1% (16 из 77) и 5 событий IV степени – у 5,3% (4 из 77), табл. 3. Необходимо отметить, что любые нежелательные явления, связанные с афлиберцептом, были зарегистрированы у 42,9% (33 из 77) пациентов, однако они привели к прекращению терапии только в 2 (2,6%) случаях, остальные эпизоды токсичности и прекращения лечения были связаны с химиотерапией. Всего в исследовании было зарегистрировано семь серьезных НЯ у 5 (6,5%) пациентов из 77. При анализе общей популяции (n = 91) новых данных по безопасности в реальной клинической практике не получено, см. табл. 4.

К наиболее распространенным НЯ, возникшим в ходе исследования, относились:

- тошнота – 68 случаев (только I–II степени) отмечены у 31 (40,3%) пациента из 77. Всего 2 (2,94%) случая из 68 были классифицированы как связанные с афлиберцептом;
- диарея – 43 случая отмечены у 25 (32,5%) пациентов из 77, включая три явления III степени тяжести; случаев IV степени или диареи, классифицированной как СНЯ, не отмечено. Только 2 (4,7%) явления из 43 были расценены как связанные с афлиберцептом (табл. 4);
- артериальная гипертензия – 36 случаев отмечены у 20 (26%) пациентов из 77. 11 (31,4%) яв-

ний из 36 были III и IV степени тяжести: 10 (28,6%) явлений III степени и 1 (2,9%) случай IV степени; кроме того, еще одно явление было классифицировано как СНЯ. Большинство случаев артериальной гипертензии (30 [83,3%] из 36) были расценены как связанные с афлиберцептом (табл. 4);

- нейтропения – 29 случаев отмечены у 15 (19,5%) пациентов из 77; 11 (37,9%) из 29 были III и IV степени тяжести, включая 7 (24,1%) явлений III степени и 4 (13,8%) явления IV степени; 14 (48,3%) из 29 случаев нейтропении были классифицированы как связанные с афлиберцептом (табл. 4);
- слабость – 28 случаев только I и II степени тяжести отмечены у 12 (15,6%) пациентов из 77. 11 (39,3%) случаев из 28 расценены как связанные с афлиберцептом.

В качестве НЯ специального интереса рассматривались артериальная гипертензия, протеинурия, кровотечение, желудочно-кишечная перфорация, образование фистулы, артериальная и венозная тромбоэмболия, диарея, нейтропения и стоматит, изъязвление (табл. 5).

Кроме артериальной гипертензии, из группы класс-специфических для антиангиогенных препаратов нежелательных явлений был отмечен только один геморрагический случай (носовое кровотечение) I степени тяжести, причем исследователи не классифицировали его как связанный с какими-либо компонентами лечения. Случаев желудочно-кишечной перфорации, образования фистулы, изъязвления, артериальной или венозной тромбоэмболии не отмечено. Также не выявлено случаев клинически значимой протеинурии, однако этот факт может объясняться в том числе недооценкой риска развития этого нежелательного явления в реальной клинической практике, так как эффективный контроль и оценка степени протеинурии требуют в том числе обеспечения сдачи на анализ суточной мочи.

Всего в исследовании было зарегистрировано семь серьезных нежелательных явлений у 5 (6,5%) пациентов из 77, получавших лечение в соответствии с протоколом: 1 – артериальная гипер-

тензия, 2 – кишечная непроходимость, 1 – фибрилляция предсердий, 1 – парапроктит, 1 – параректальный абсцесс, 1 – смерть по неизвестной причине.

Также одной из задач исследования была оценка частоты назначения ГКСФ: препарат применялся хотя бы раз у 11 (14,3 %) пациентов из 77 с максимальной частотой перед вторым, третьим и четвертым курсами лечения, то есть в начале терапии.

Кроме анализа переносимости, мы оценили эффективность комбинации афлиберцепта с FOLFIRI в российской популяции пациентов, получающих лечение в реальной клинической практике (табл. 6). Частота объективного ответа (ЧОО) составила 26,0 % частичных регрессий опухоли, в 39,0 % случаев отмечена стабилизация, еще в 24,7 % – прогрессирование заболевания; у 10,4 % пациентов оценить ответ не удалось, так как они досрочно прекратили участие после четырех или менее циклов лечения. Таким образом, объективный ответ зарегистрирован в 26,0 % случаев, а контроль болезни (объективный ответ плюс стабилизация) достигнут в 65,0 % наблюдений.

Последующее лечение (после 12 курсов химиотерапии афлиберцептом с FOLFIRI) было запланировано у 45 (58,4 %) пациентов из 77. Большинство (97,8 %) из них получали химиотерапию. Наиболее часто назначаемым препаратом, используемым после выхода из протокола, был капецитабин (45,5 %).

Медиана времени до прогрессирования составила 23,6 недели, медиана выживаемости без прогрессирования – также 23,6 недели (табл. 6, рис. 1). Медиана общей выживаемости в рамках исследования не достигнута (рис. 2), умерли 20 из 77 пациентов.

Обсуждение

Несмотря на широкое использование афлиберцепта с FOLFIRI в федеральных онкологических центрах, этот режим все еще воспринимается медицинскими работниками как терапия с менее благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими антиангиогенными препаратами. Учитывая ограниченный опыт применения афлиберцепта в России, было решено провести наблюдательное исследование, чтобы оценить и задокументировать нежелательные явления, возникающие при лечении афлиберцептом с FOLFIRI в реальной клинической практике.

Таблица 5
Нежелательные явления специального интереса, отмеченные в популяции (получивших лечение по протоколу) и во всей популяции

Нежелательное явление	Всего пациентов (%) и эпизодов	
	Популяция «по протоколу», n = 77	Все пациенты, n = 91
Артериальная гипертензия:	20 (26,0%) 36	25 (27,5%) 43
– I степени	3 (3,9%) 7	4 (4,4%) 9
– II степени	7 (26,0%) 17	10 (11,0%) 21
– III степени	8 (10,4%) 10	9 (9,9%) 11
– IV степени	1 (5,3%) 1	1 (1,1%) 1
Значение отсутствует	1 (5,3%) 1	1 (1,1%) 1
СНЯ	1 (5,3%) 1	1 (1,1%) 1
Диарея:	25 (32,5%) 43	28 (30,8%) 48
– I степени	6 (7,8%) 12	7 (7,7%) 13
– II степени	16 (21,8%) 28	18 (19,8%) 32
– III степени	3 (3,9%) 3	3 (3,3%) 3
– IV степени	0	0
СНЯ	0	0
Нейтропения:	15 (19,5%) 29	17 (18,7%) 32
– I степени	3 (3,9%) 7	4 (4,4%) 8
– II степени	5 (6,5%) 11	6 (6,6%) 13
– III степени	4 (5,2%) 7	4 (4,4%) 8
– IV степени	3 (3,9%) 4	3 (3,3%) 4
СНЯ	0	0
Стоматит:	2 (2,6%) 3	4 (4,4%) 6
– I степени	2 (2,6%) 3	3 (3,3%) 5
– II степени	0	1 (1,1%) 1
Кровянистые выделения из носа	1 (5,3%) 1	1 (5,3%) 1
Кровотечение III–IV степени	0	0
Протеинурия более 1 г/л	0	0
Тромбоземболия	0	0
Перфорация	0	0
Образование фистулы	0	0

Таблица 6
Эффективность комбинации афлиберцепта с FOLFIRI в российской популяции пациентов, получающих лечение в реальной клинической практике

Показатель	Популяция «по протоколу», n = 77 (100%)	95 %-ный ДИ
Объективный ответ на лечение:		
– частичный ответ	20 (26,0%)	[13,8–43,4]
– стабилизация	30 (39,0%)	[24,0–56,4]
– прогрессирование	19 (24,7%)	[12,9–42,0]
– неизвестно или невозможно оценить	8 (10,4%)	[3,7–25,7]
ВДП: медиана, недели	23,6	[20,4–30,4]
ВБП: медиана, недели	23,6	[18,7–30,4]
ОВ: медиана, недели	Не достигнута	

тальное исследование, чтобы оценить и задокументировать нежелательные явления, возникающие при лечении афлиберцептом с FOLFIRI в реальной клинической практике.

В национальное (российское) проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование по мониторингу безопасности препарата Залтрап (афлиберцепт) в комбинации с FOLFIRI у пациентов с метастатическим колоректальным раком, ранее получавших оксалиплатин, было включено 77 больных, которые со-

ответствовали условиям протокола. Лечение проводили в 16 медицинских центрах в условиях реальной клинической практики. Наиболее распространенными участками метастазирования на момент включения в исследование были печень, легкие, лимфатические узлы и брюшная полость, что соответствует профилю пациентов, включенных в исследование VELOUR. В нашем исследовании, по сравнению с исследованием VELOUR, популяция пациентов была незначительно моложе (медианы воз-

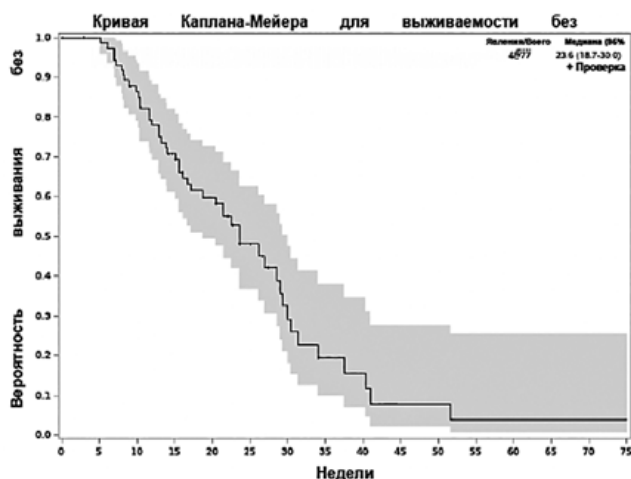


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования болезни (n = 77).

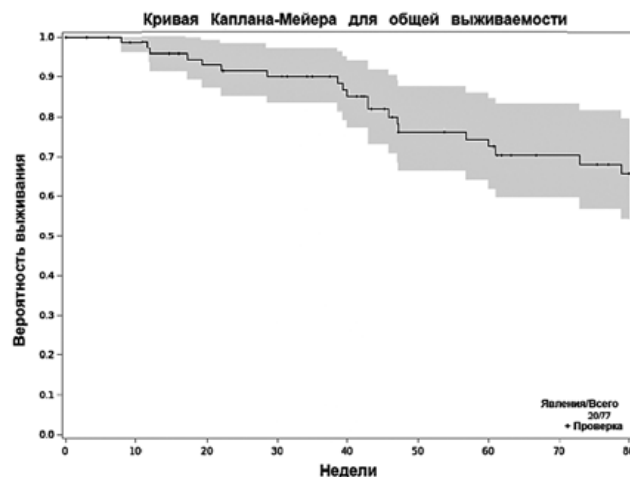


Рисунок 2. Общая выживаемость (n = 77).

раста: 57 и 61 год соответственно), несколько большей была доля женщин (53,2 против 40,4%) и первичных опухолей с локализацией в прямой кишке (44,2 против 32,2%). В отношении предшествующего лечения популяции были сопоставимыми и достаточно предлеченными, наши пациенты ранее несколько реже получали бевацизумаб (14,3 против 27,6%), однако чаще получали антиEGFR-антитела (15,6 против 5,1%).

Полностью завершили запланированные 12 циклов терапии афлиберцептом с FOLFIRI 28,6% пациентов, а 58,4% прекратили терапию досрочно, в том числе 36,4% (28 из 77) из-за прогрессирования заболевания. При сравнении причин прекращения терапии с РКИ III фазы VELOUR можно отметить, что в нашем проспективном наблюдательном исследовании афлиберцепт отменялся из-за токсичности значительно реже (всего 2,6%), чем в исследовании VELOUR (26,6%), также реже причиной отмены было прогрессирование болезни (36,4 против 49,8% соответственно). Однако следует заметить, что такое сравнение имеет определенные ограничения: в нашем протоколе планировалось проведение до 12 циклов лечения, в то время как в исследовании VELOUR пациенты должны были получать терапию до прогрессирования болезни (проведено максимум 50 циклов), это объясняет некоторое отличие медианы числа циклов афлиберцепта – 7 (от 1 до 12) и 9 (от 1 до 50) соответственно. Кроме того, в нашем исследовании отсутствует

опция «продолжают терапию», так как анализ проведен после завершения всей программы.

Основная цель нашего исследования заключалась в описании нежелательных явлений, возникающих во время лечения комбинацией афлиберцепта с FOLFIRI в реальной клинической практике. Во время исследования все пациенты (77–100%) испытали как минимум одно нежелательное явление, что согласуется с данными РКИ VELOUR. В другом наблюдательном исследовании по оценке токсичности и эффективности комбинации афлиберцепта и FOLFIRI, проведенном в Российской Федерации, нежелательные явления любой степени были зарегистрированы всего лишь у 72% пациентов, однако это исследование было ретроспективным, поэтому более низкий процент НЯ может объясняться определенным недореPORTированием побочных эффектов при ретроспективном сборе данных [14].

Несмотря на то что любые нежелательные явления, связанные с афлиберцептом, были зарегистрированы в нашем исследовании у 42,9% (33 из 77) пациентов, они привели к прекращению терапии только в 2 (2,6%) случаях, и это значительно ниже, чем в исследовании VELOUR (26,6%); еще три случая токсичности и прекращения лечения в нашем исследовании были связаны с самой химиотерапией. Необходимо отметить, что в упомянутом выше ретроспективном наблюдательном исследовании афлиберцепта в российской популяции [14] также был отмечен низкий

процент прекращения терапии в связи с нежелательными явлениями (12,1%) в отличие, например, от подгруппы пациентов из Италии, которым в исследовании ASQoP в 27,5% случаев прекратили введение афлиберцепта в связи с токсичностью [15]. С другой стороны, промежуточный анализ всех результатов открытой однорукавной наблюдательной программы «Безопасность и качество жизни на терапии афлиберцептом» (ASQoP), оценивающей влияние второй линии лечения афлиберсептом с FOLFIRI на качество жизни и переносимость терапии у пациентов с мКРП в реальных условиях (в той же популяции, что и исследование VELOUR) показал, что связанные с афлиберцептом НЯ в исследованиях ASQoP и VELOUR похожи, но частота некоторых НЯ в ASQoP оказалась ниже. Это может быть следствием более гибкого дозирования режима FOLFIRI или большего опыта в управлении побочными эффектами в современной ежедневной клинической практике [15].

В целом за время проведения нашего исследования отмечено 265 нежелательных явлений, спектр которых соответствовал исследованию VELOUR [11] и данным других наблюдательных программ [14, 15, 16, 17]. Большинство эпизодов токсичности были I–II степени тяжести, только 28 НЯ III–IV степени отмечены у 20 (26,3%) пациентов из 77, и наконец всего семь серьезных НЯ было зарегистрировано у 5 (6,5%) пациентов из 77. При оценке класс-специфической токсичности, связанной с применением антиангиогенных препаратов, можно отметить,

что частота артериальной гипертензии III–IV степени была низкой (15,7% пациентов), кроме того, отмечен только один геморрагический эпизод (носовое кровотечение I степени тяжести), а случаев желудочно-кишечной перфорации, образования фистулы, изъязвления, артериальной или венозной тромбоэмболии не наблюдали. Кроме того, в исследовании VELOUR применение афлиберцепта ассоциировалось с увеличением частоты случаев диареи и нейтропении, однако в нашей популяции частота этих видов токсичности значимой (III–IV) степени была низкой: три эпизода диареи только III степени были зарегистрированы у 3,3% пациентов, 11 эпизодов нейтропении III–IV степени – только у 9,1% больных. Это согласуется с выводами последнего анализа 40 различных (клинических и наблюдательных) исследований афлиберцепта при мКРР, показавшего, что препарат характеризуется управляемым профилем безопасности, который является сходным в разных географических регионах; гипертоническая болезнь III степени и выше, а также протеинурия являются одними из наиболее часто встречающихся видов токсичности [19].

Эффективность режима «афлиберцепт + FOLFIRI» в нашем проспективном наблюдательном исследовании достигла 26,0% частичных регрессий опухоли во всей популяции пациентов и 29,0% в популяции, пригодной для оценки объективного ответа. Этот результат превышает данные РКИ III фазы VELOUR (19,8% частичных регрессий опухоли) и результаты ретроспективного [14] российского наблюдательного исследования (17,0% ЧОО), но уступает данным другой европейской наблюдательной программы, где было достигнуто 33,0% объективных ответов [18, 19]). Для второй линии терапии, с учетом общей предлеченности пациентов, такая частота объективного ответа является очень высокой, а воспроизводимые в реальной клинической практике результаты рандомизированного клинического исследования являются основой для выбора этой лечебной опции у пациентов, нуждающихся не только в контроле роста опухоли, но и в достижении ее регрессии (как правило,

это пациенты с симптомным течением заболевания, быстрым прогрессированием процесса или большим объемом опухолевого поражения). Медиана выживаемости без прогрессирования болезни в нашем исследовании составила 23,6 [95% ДИ: 18,7–30,0] недели, что примерно соответствует медиане ВБП 6,5 месяца, продемонстрированной в исследовании VELOUR и в других наблюдательных программах. Медиана ОВ не поддавалась оценке из-за малого количества событий, что в целом объясняется разницей между продолжительностью наблюдения в рамках исследования. Общая выживаемость пациентов, получавших комбинацию афлиберцепта с FOLFIRI, согласно данным исследования VELOUR, составляет 13,5 месяца. К сожалению, определенным ограничением оценки ответа на лечение и анализа времени до наступления события в проспективных и тем более ретроспективных наблюдательных программах является тот факт, что оценка объективного ответа основывается только на оценке исследователя без какого-либо централизованного подтверждения и осуществляется обычно после относительно короткого периода наблюдения.

В завершение обсуждения необходимо отметить, что список нежелательных явлений, наиболее часто документируемых в нашем исследовании, соответствовал списку, описанному для комбинации афлиберцепта с FOLFIRI в исследовании VELOUR, однако частота их была ниже. Эта разница может быть следствием наблюдательного характера нашего исследования и должна рассматриваться с осторожностью. С другой стороны, наша популяция характеризовалась соблюдением дозового режима применения афлиберцепта и сопоставимыми показателями эффективности, поэтому простая редукция дозы не может объяснить снижение токсичности. Схожие данные по эффективности и переносимости афлиберцепта приведены в последнем обзоре, включающем результаты 40 рандомизированных, нерандомизированных, наблюдательных проспективных и ретроспективных исследований [19]. Вероятно, ключевую роль в улучшении переносимости

терапии играют приобретение клинического опыта работы с препаратом и сопутствующие такому опыту своевременная профилактика и контроль нежелательных явлений.

Заключение

SAFETRAP – первое российское проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование по мониторингу безопасности и оценке эффективности препарата Залтрап (афлиберцепт) в комбинации с режимом FOLFIRI в условиях реальной клинической практики у пациентов с метастатическим колоректальным раком, ранее получавших оксалиплатин.

Показано, что клинический профиль популяции пациентов соответствовал данным рандомизированного клинического исследования. Задokumentированные нежелательные явления, возникающие во время лечения афлиберцептом в комбинации с FOLFIRI в реальных клинических условиях, включая частоту и описание нежелательных явлений особого значения, таких как артериальная гипертензия, протеинурия, кровотечение, желудочно-кишечная перфорация, развитие фистулы, артериальная и венозная тромбоэмболия, диарея, нейтропения и стоматит, регистрировались реже, чем в рандомизированном клиническом исследовании VELOUR. При этом частота объективного ответа на лечение, а также выживаемость без прогрессирования, время до прогрессирования заболевания и общая выживаемость не уступали данным, полученным в рандомизированном исследовании и других наблюдательных программах. В целом профиль эффективности и безопасности комбинации афлиберцепта с FOLFIRI в нашем исследовании согласуется с результатами ключевого регистрационного исследования афлиберцепта VELOUR, а комбинация афлиберцепта и FOLFIRI может быть рекомендована для широкого использования в ежедневной клинической практике при метастатическом раке толстой кишки.

Финансовая поддержка данного исследования оказана фармацевтической компанией Sanofi.

Список литературы

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018; 0: 1–31. DOI: 10.3322/caac.21492. Available online at cacaerjournal.com.
- Артамонова Е. В., Манзюк А. В. Оптимизация второй линии лечения метастатического колоректального рака: новые возможности таргетной терапии. // Современная онкология 2016. – том 18, № 1. – С. 25–31.
- Holash J., Davis S., Papadopoulos N., et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. Proc Natl Acad Sci USA 99: 11393–11398, 2002.
- Kim ES, Serur A, Huang J, et al. Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 99: 11399–11404, 2002.
- Limentani S, Just R, Purdham A, et al. A phase I dose escalation and pharmacokinetic study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus FOLFOX4 in patients with advanced solid tumors: Preliminary results. J Clin Oncol 26: 167s, 2008 (suppl; abstr 3556).
- Rixe O, Verslype C, Khayat D, et al. A phase I dose escalation (DE) and pharmacokinetics (PK) study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (I-LV5FU2) in patients with advanced solid tumors (STs). J Clin Oncol 26: 167s, 2008 (suppl; abstr 3557).
- Verslype C, Spano C, Van Cutsem E, et al. Validation of the selected dose of aflibercept (VEGF Trap) plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (I-LV5FU2) in a phase I clinical trial of patients (pts) with advanced solid tumors (STs): Preliminary results. J Clin Oncol 26: 631s, 2008 (suppl; abstr 14540).
- Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of a multinational phase III trial (EFC 10262-VELOUR). Ann. Oncol., 2011; 22 (Suppl. 5): v10–v18.
- Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J. Clin. Oncol., 2012; 30: 3499–3506.
- Tabernero J., Van Cutsem E., Lakomy R. et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VEOUR trial. Eur. J. Cancer, 2014; 50: 320–331.
- Van Cutsem E., Joulain F., Hoff P.M. et al. Aflibercept plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in second-line metastatic colorectal cancer: a post Hoc analysis of survival from the phase III VEOUR study subsequent to exclusion of patients who had recurrence during or within 6 months of completing adjuvant oxaliplatin-based therapy. Targ. Oncol., published online 26 dec 2015: DOI: 10.1007/s11523-015-0402-9.
- Chau I, Joulain F, Iqbal SU, Bridgewater J. A VEOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. BMC Cancer, 2014 Aug 20; 14: 605. DOI: 10.1186/1471-2407-14-605.
- Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v 4.02. 2009 [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40 (accessed Sept 15, 2009)].
- Федянин М. Ю., Владимиров А. Ю., Чубенко В. А., Артамонова Е. В., и др. Оценка токсичности и эффективности терапии комбинацией FOLFIRI и афлиберцепта при метастатическом раке толстой кишки в РФ: первые результаты многоцентрового ретроспективного исследования. // Злокачественные опухоли. 2019; 9 (2): 53–63. https://doi.org/10.18027/2224-5057-0-0-0. ISSN 2224-5057 (печатная версия) ISSN 2587-6813 (онлайн версия).
- Riechmann R, Srimuninnimit V, Kavan P. Aflibercept plus FOLFIRI for 2nd line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term safety observation from the global aflibercept safety and quality-of-life (QoL) program (ASQoP). Annals of Oncology (2016) 27 (6): 149–206.
- Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, et al. Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study. Clin Colorectal Cancer, 2018 Sep; 17 (3): e457–e470.
- Montes AF, Lago NM, Rúa MC, et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second line treatment of metastatic colorectal cancer in a realworld population: Prognostic and predictive markers. Cancer Medicine, 2018; 1–8.
- Hofheinz R, Thaler J, Von Moos R, et al. Quality of life (QoL) and therapy management in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with FOLFIRI and aflibercept in Germany, Switzerland, and Austria (GSA): Interim results of the non-interventional QoLtrap-study. Journal of Clinical Oncology 34, No. 4 suppl (February 2016) 681–681.
- Hofheinz RD, Derigs H, Piringer G, et al. Interim analysis of the non-interventional study QoLtrap (AIO-LQ-0113) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with aflibercept (AFL) + FOLFIRI: Efficacy according to age group <65 and >65 years. Annals of Oncology, 2018; 29 (suppl 8).
- Kei Muro, Taylor Salinardi, Arvind Rup Singh and Teresa Macarulla. Safety of Aflibercept in Metastatic Colorectal Cancer: A Literature Review and Expert Perspective on Clinical and Real-World Data. Cancers 2020, 12 (4), 844; https://doi.org/10.3390/cancers12040844.

Для цитирования: Артамонова Е. В., Горбунова В. А., Мешчеряков А. А., Владимиров А. Ю., Бесова Н. С. Безопасность и эффективность афлиберцепта в режиме FOLFIRI в лечении метастатического колоректального рака в реальной клинической практике: результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования SAFETRAP. Медицинский алфавит. 2020 (20): 6–14. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-6-14.

For citation: Artamonova E. V., Gorbunova V. A., Meshcheryakov A. A., Vladimirova L. Yu., Besova N. S. Safety and efficacy of aflibercept in FOLFIRI regime in treatment of metastatic colorectal cancer in real clinical practice: results of Russian prospective multicentre observational study SAFETRAP. Medical alphabet. 2020 (20): 6–14. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-6-14.

Пембролизумаб значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с препаратом брентуксимаб ведотин у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина

Компания MSD сообщила, что в исследовании KEYNOTE-204 пембролизумаб значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с препаратом брентуксимаб ведотин у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (КЛХ). Исследование будет продолжено для оценки общей выживаемости. Профиль безопасности пембролизумаба в этом исследовании соответствовал данным предшествующих клинических исследований, при этом новых сигналов в отношении безопасности получено не было. Полученные результаты будут представлены на ближайшем конгрессе, а также поданы в регуляторные органы.

«Пациенты с классической лимфомой Ходжкина в основном молодого возраста и в случае отсутствия ремиссии после стандартной терапии сложно поддаются лечению», – сообщил д-р Джонатан Ченг (Jonathan Cheng), вице-президент научно-исследовательского подразделения MSD по клиническим исследованиям в онкологии. «Данные исследования KEYNOTE-204 продемонстрировали статистически достоверное и клинически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования при лечении пембролизумабом при прямом сравнении с препаратом брентуксимаб ведотин. Эти результаты служат подтверждением данных, полученных в исследовании II фазы KEYNOTE-087, и мы планируем в самое ближайшее время передать их в регуляторные органы».

В марте 2017 года на основании результатов исследования KEYNOTE-087 пембролизумаб был одобрен FDA для лечения взрослых пациентов и детей с рефрактерной КЛХ или рецидивом после трех или более линий предшествующей терапии. Исследование III фазы KEYNOTE-204 является подтверждающим

клиническим исследованием эффективности пембролизумаба у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей КЛХ.

Компания MSD продолжает исследование пембролизумаба при онкогематологических заболеваниях в рамках клинической программы, включающей три регистрационных исследования при КЛХ и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме и более 60 клинических исследований, инициированных исследователями. Кроме того, MSD исследует тирозинкиназу Брутона (ТКБ), ингибитор ARQ 531 (препарат МК-1026), который компания получила в результате приобретения компании ArQule. В настоящее время МК-1026 изучается при лечении В-клеточных лейкозов.

Об исследовании KEYNOTE-204

KEYNOTE-204 (ClinicalTrials.gov, NCT02684292) – это рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы по оценке эффективности пембролизумаба в качестве монотерапии по сравнению с препаратом брентуксимаб ведотин при лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной КЛХ. Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ), а вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО), частоту полных ответов (ЧПО) и безопасность. В исследование было включено 304 пациента в возрасте 18 лет и старше, которых рандомизировали для получения одного из вариантов терапии:

- пембролизумаб (200 мг внутривенно в первый день каждого трехнедельного цикла (до 35 циклов) или
- брентуксимаб ведотин (1,8 мг/кг [максимальная доза 180 мг] внутривенно в первый день каждого трехнедельного цикла (до 35 циклов).

Первый опыт применения комбинации конформной лучевой терапии с внутриартериальным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы, осложненным персистирующим хроническим болевым синдромом



А. А. Стаценко



В. Е. Моисеенко



А. В. Павловский



С. А. Попов

А. А. Стаценко, врач-хирург отделения оперативной хирургии № 2
В. Е. Моисеенко, к.м.н. врач-хирург отделения хирургии № 2
А. В. Павловский, д.м.н., научный рук. отделения хирургии № 2
С. А. Попов, к.м.н., врач-хирург, зав. отделением хирургии № 2
А. А. Поликарпов, д.м.н., проф. кафедры радиологии, хирургии и онкологии
Е. В. Власова, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения № 1
Л. И. Корытова, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, гл.н.с. отдела лучевых и комбинированных методов лечения

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

First experience of using combination of conformal radiation therapy with intra-arterial administration of gemcitabine and nanostabilized paclitaxel in patients with locally advanced pancreatic cancer complicated by persistent chronic pain

A. A. Statsenko, V. E. Moiseenko, A. V. Pavlovsky, S. A. Popov, A. A. Polikarpov, E. V. Vlasova, L. I. Korytova
 Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Введение. Местнораспространенный рак поджелудочной железы (МРРПЖ) сопровождается разнообразной клинической картиной, одним из ведущих симптомов является хронический болевой синдром (ХБС), который возникает у 30% пациентов на ранних стадиях заболевания и у 80% пациентов с распространенной стадией рака поджелудочной железы. Основным методом борьбы с ХБС является прием анальгетических препаратов. Однако повсеместное применение обезболивающих средств ограничено ввиду непродолжительного и неполноценного анальгетического действия, а также побочных эффектов обезболивающих препаратов. Применение химиолучевой терапии (ХЛТ) способствует купированию ХБС, однако сопровождается нежелательными явлениями (НЯ) и непродолжительностью анальгетического эффекта. Цель. Целью проводимого исследования являлась оценка первого опыта применения внутриартериального введения комбинации препаратов гемцитабин в дозировке 1000 мг/м² и наностабилизированного паклитаксела в дозировке 125 мг/м² в сочетании с конформной лучевой терапией у пациентов с МРРПЖ с целью купирования ХБС. Материалы и методы. В контролируемое открытое однократное нерандомизированное ретроспективное исследование были включены 17 пациентов, получавших комбинированное лечение – однократное селективное внутриартериальное введение препарата гемцитабин в дозировке 1000 мг/м² и наностабилизированного паклитаксела в дозировке 125 мг/м² с последующей конформной лучевой терапией СОД 51 Гр в режиме среднего фракционирования. Динамику ХБС оценивали по интенсивности, выраженности, локализации и характеристике применяемой анальгезирующей терапии при помощи опросника BPI-SF-Russian-2001 при поступлении пациента в стационар до начала лечения, на 24-е и 54-е сутки комбинированной терапии. Результаты. Осложнений, связанных с ангиографией и лучевой терапией, не зарегистрировано. Выраженных

Summary

Introduction. Locally advanced pancreatic cancer (LAPC) is accompanied by a diverse clinical picture, one of the leading symptoms is chronic pain syndrome (CPS), which occurs in 30% of patients in the early stages of the disease and in 80% of patients with advanced pancreatic cancer. The basic method of treating CPS is analgesic therapy. However, the widespread use of painkillers is limited due to the short and incomplete analgesic effects, as well as side effects of painkillers. The use of chemoradiotherapy (CRT) contributes to the relief of CPS, however, it is accompanied by adverse events (AE) and a short analgesic effect. Aim. The aim of the study was to evaluate the first experience of using of intra-arterial administration of a combination of gemcitabine at a dose of 1,000 mg/m² and nano-stabilized paclitaxel at a dose of 125 mg/m² in combination with conformal radiation therapy in patients with LAPC with CPS. Materials and methods. A controlled open, single-center, non-randomized, retrospective study included 17 patients who received combined treatment – a single selective intra-arterial administration of gemcitabine at a dose of 1,000 mg/m² and nano-stabilized paclitaxel at a dose of 125 mg/m², followed by conformal radiation therapy with beam of 51 Gr in medium fractionation mode. The dynamics of CPS was assessed by the intensity, severity, localization and characteristics of the applied analgesic therapy using the BPI-SF-Russian-2001 questionnaire when the patient was admitted before treatment, on the 24th and 54th days of combination therapy. Results. Complications associated with angiography

(более Grade 1) непосредственных и отдаленных нежелательных явлений внутриартериальной химиотерапии у пациентов не отмечено. При анализе ХБС и ассоциированных с ним показателей установлено снижение уровня выраженности болевого синдрома, что в конечном итоге являлось важной составляющей качества жизни больных. Достоверно значимое снижение ХБС возникало на 24-е сутки. Анальгетический эффект достоверно сохранялся на 54-е сутки. Максимум обезболивающего эффекта комбинированного лечения отмечен на 24-е сутки. Таким образом, продолжительность обезболивания зарегистрирована до 54 суток. Обезболивающий эффект достоверно способствовал улучшению настроения, способности контактировать с окружающими, а также влиял на качество и продолжительность сна и способность радоваться жизни у пациентов группы исследования. **Выводы.** Применение внутриартериальной химиотерапии препаратами гемцитабин и наностабилизированного паклитаксела в сочетании с лучевой терапией способно эффективно купировать ХБС у пациентов с МРРПЖ и влиять на качество жизни этих больных.

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома, рак поджелудочной железы, хронический болевой синдром, лучевая терапия, внутриартериальная химиотерапия, комбинированное лечение.

and radiation therapy have not been reported. There were no pronounced (more than Grade 1) immediate and distant AEs of intra-arterial chemotherapy in patients. An analysis of CPS and its associated indicators showed a decrease in the severity of pain, which ultimately was an important component of the quality of life of patients. Significant decrease in CPS occurred on the 24th day before treatment. The analgesic effect was reliably maintained on the 54th day. The maximum analgesic effect of the combined treatment was noted on the 24th day. Thus, the duration of anesthesia was recorded up to 54 days. The analgesic effect significantly contributed to improving mood, the ability to contact with others, and also affected the quality and duration of sleep and the ability to enjoy life in patients of the study group. **Conclusion.** The use of intra-arterial chemotherapy with gemcitabine and nano-stabilized paclitaxel in combination with radiation therapy can effectively affect on CPS and the quality of life in patients with LAPC.

Key words: ductal adenocarcinoma, pancreatic cancer, chronic pain syndrome, radiation therapy, intra-arterial chemotherapy, combined treatment.

Введение

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) на поздних стадиях представляет сложную проблему современной онкологии. На момент первичного обращения у большинства пациентов заболевание представлено распространенной и метастатической стадией [1].

РПЖ сопровождается разнообразной клинической картиной. Одним из ведущих симптомов является хронический болевой синдром (ХБС), который возникает у 30 % пациентов на ранних стадиях заболевания и у 80 % пациентов при наличии местнораспространенной стадии РПЖ [2]. Основным методом борьбы с ХБС является прием анальгетических препаратов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует алгоритм применения анальгетиков у пациентов с ХБС в виде так называемой лестницы обезболивания, которая представлена стандартизированным подходом к выбору лекарственных форм анальгетиков [3]. В основе ступеней «лестницы» лежит использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и опиоидных анальгетиков. Однако частый прием НПВС может привести к нежелательным последствиям в виде НПВС-гастропатии, НПВС-ассоциированных язв желудка, также стоит отметить непродолжительный анальгетический эффект данного класса препаратов. Опиоидные анальгетики наряду с НПВС являются стандартом купирования ХБС у онкологических пациентов,

однако регулярный прием этих препаратов вызывает аддикцию и их следует назначать с осторожностью, что также вызывает сложности ввиду частой коррекции дозировки и выбора оптимального режима назначения. Кроме того, стоит упомянуть, что некоторое число больных обладают толерантностью к опиоидам, что требует увеличения дозировки препаратов и многократно увеличивает риск возникновения побочных эффектов [3].

Характерным клиническим проявлением злокачественных образований, локализованных в теле или крючковидном отростке поджелудочной железы, является нарастающий ХБС. Причиной этому является перинеуральная и прямая инвазия опухоли в ганглии чревного сплетения. При наличии выраженного ХБС некоторые авторы рекомендуют проводить блокаду чревного сплетения или торакоскопическую спланхэктомию [3]. Данные миниинвазивные процедуры не нашли широкого применения ввиду технических сложностей выполнения и возможных серьезных осложнений. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена лучевая терапия в виде стереотаксического облучения или конформной терапии в зависимости от объема окружающих критических органов и с учетом их толерантности. Использование химиотерапевтических препаратов, в частности препарата гемцитабин при внутривенном введении, вызывало субъективный от-

вет в виде снижения интенсивности ХБС у небольшого количества больных с МРРПЖ и характеризовалось неудовлетворительной переносимостью и краткосрочностью эффекта обезболивания [3]. По данным Cantore с соавт., внутриартериальное введение гемцитабина позволило добиться быстро наступившего обезболивающего эффекта у пациентов с МРРПЖ. Однако данных о переносимости внутриартериального введения химиопрепарата авторы не приводили [4].

В последнее время стандартная схема внутривенной монотерапии МРРПЖ препаратом гемцитабин дополняется наностабилизированным паклитакселом. Однако эффективность данной комбинации в отношении паллиативного эффекта у пациентов с МРРПЖ находится на стадии изучения. Химиолучевая терапия у пациентов с неоперабельными формами рака поджелудочной железы применяется в качестве паллиативного лечения и имеет доказанный обезболивающий эффект у 35–40 % пациентов, однако не всегда удается добиться устойчивой анальгезии, а обезболивающий эффект развивается через длительное время от начала лечения [5–7]. Большое число авторов сходятся во мнении, что полноценная и безопасная обезболивающая терапия играет ключевую роль в создании условий для улучшения качества жизни онкологических больных и продолжения специфического лечения РПЖ [6–7]. Ранее про-

димые исследования ХБС пациентов, страдающих МРРПЖ, касались в основном хирургических аспектов, паллиативной лучевой и внутривенной химиотерапии. Отсутствие возможности добиться адекватного обезболивания существующими методами обуславливает важную клиническую и социальную проблему лечения пациентов с МРРПЖ, осложненным персистирующим ХБС.

Целью исследования являлась оценка обезболивающего эффекта комбинации внутриартериального введения гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела в сочетании с конформной лучевой терапией у пациентов с МРРПЖ.

Материалы и методы

В контролируемое открытое одностороннее нерандомизированное ретроспективное исследование были включены 17 пациентов, получавших комбинированное лечение на базе второго радиологического отделения и отделения хирургии № 2 в РНЦРХТ имени академика А. М. Гранова с 2018 по 2019 год. Сбор данных, материала и опрос проводили после добровольного письменного согласия больных. У всех пациентов, по данным лучевых методов исследования, опухоль распространялась на крупные сосуды, такие как воротная вена, общая печеночная артерия, сосуды корня брыжейки тонкой кишки, что относилось к категории нерезектабельных образований. В группу исследования вошли только больные с умеренной и сильной болью по классификации RUSSCO [8]. Под умеренной болью принимали болевой синдром, требующий сочетания НПВС со слабым опиоидным анальгетиком (трамадол), при сильной боли пациенты принимали НПВС в сочетании с сильным опиоидом (морфин).

Внутриартериальное селективное введение

Процедуру выполняли пациентам после пункции бедренной артерии по методике Сельдингера. Проводили стандартную ангиографию гепатопанкреатобилиарной зоны с использованием неионного контрастного ве-

Таблица 1
Динамика снижения ХБС у пациентов до начала лечения и на 24-е сутки после комбинированного лечения, по результатам опросника BPI-SF-Russian-2001

Сутки	0-е	24-е	P
Самая сильная боль	9,00 ± 3	6,00 ± 3	0,000
Наименьшая боль	6,00 ± 2	3,00 ± 3	0,000
Боль в среднем	7,00 ± 2	4,00 ± 3	0,000
В данный момент	8,00 ± 2	4,00 ± 4	0,000
Общая активность	8,00 ± 3	5,00 ± 3	0,000
Настроение	8,00 ± 4	4,00 ± 2	0,000
Способность ходить	6,00 ± 7	4,00 ± 4	0,000
Обычная работа	9,00 ± 5	5,00 ± 5	0,000
Отношения с другими людьми	8,00 ± 8	3,00 ± 4	0,000
Сон	9,00 ± 5	4,00 ± 4	0,000
Способность радоваться жизни	9,00 ± 4	6,00 ± 6	0,000
Уменьшение боли за 24 часа, %	20,00 ± 40	20,00 ± 30	0,293

Таблица 2
Динамика снижения ХБС у пациентов до начала лечения и на 54-е сутки после проведения комбинированного лечения, по результатам опросника BPI-SF-Russian-2001

Сутки	0-е	54-е	P
Самая сильная боль	9,00 ± 3	8,00 ± 3	0,000
Наименьшая боль	6,00 ± 2	5,00 ± 4	0,000
Боль в среднем	7,00 ± 2	6,00 ± 3	0,000
В данный момент	8,00 ± 2	6,00 ± 2	0,000
Общая активность	8,00 ± 3	6,00 ± 4	0,000
Настроение	8,00 ± 4	6,00 ± 5	0,000
Способность ходить	6,00 ± 7	5,00 ± 4	0,000
Обычная работа	9,00 ± 5	6,00 ± 3	0,000
Отношения с другими людьми	8,00 ± 8	5,00 ± 4	0,000
Сон	9,00 ± 5	6,00 ± 5	0,000
Способность радоваться жизни	9,00 ± 4	6,00 ± 3	0,000
Уменьшение боли за 24 часа, %	20,00% ± 40	20,00 ± 30	0,054

щества. Для селективной катетеризации сосудов применяли стандартные висцеральные микрокатетеры 4–5 F (1 F = 0,3 мм). Выполняли однократное селективное внутриартериальное введение гемцитабина в дозировке 1000 мг/м² и наностабилизированного паклитаксела в дозировке 125 мг/м² в чревный ствол и устье общей печеночной артерии.

3D-конформную лучевую терапию проводили на 3-и сутки после выполнения внутриартериального

введения химиопрепаратов. Разовая доза, подводимая на область новообразования, составляла 3 Гр, суммарная очаговая доза – 51 Гр (эквивалент 62 Гр обычного фракционирования). Доза облучения в критических структурах четко учитывалась с обязательным пересчетом на среднее фракционирование: спинной мозг – максимум 30 Гр, печень – средняя доза до 30 Гр, почки – суммарная доза до 18 Гр. Лучевая терапия проводилась в многопольном статиче-

Динамика болевого синдрома и ассоциированных с ним показателей

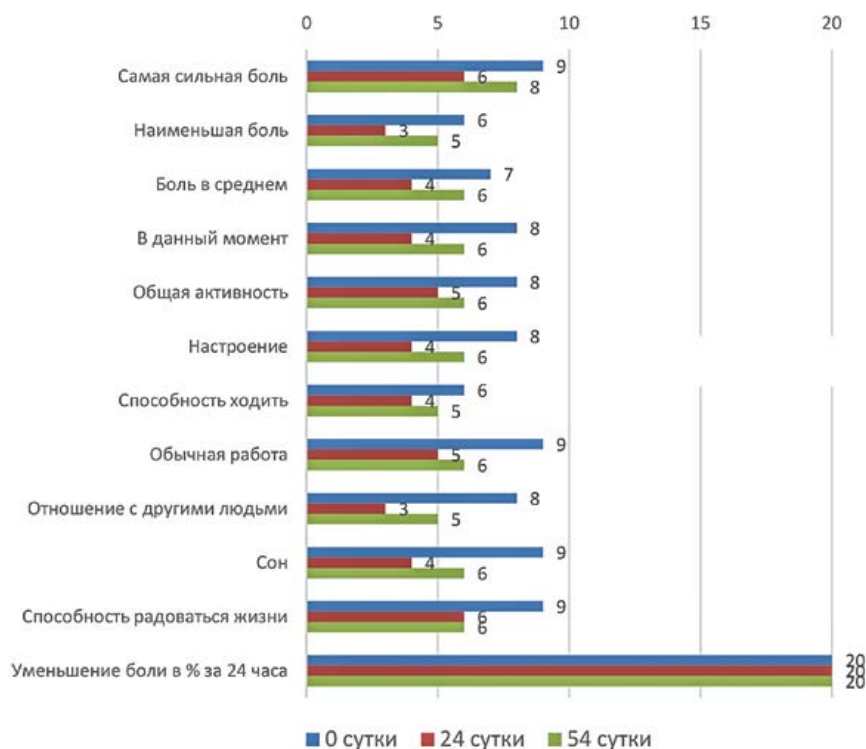


Рисунок 1. Динамика болевого синдрома и ассоциированных с ним показателей.

Динамика потребления анальгетиков пациентами

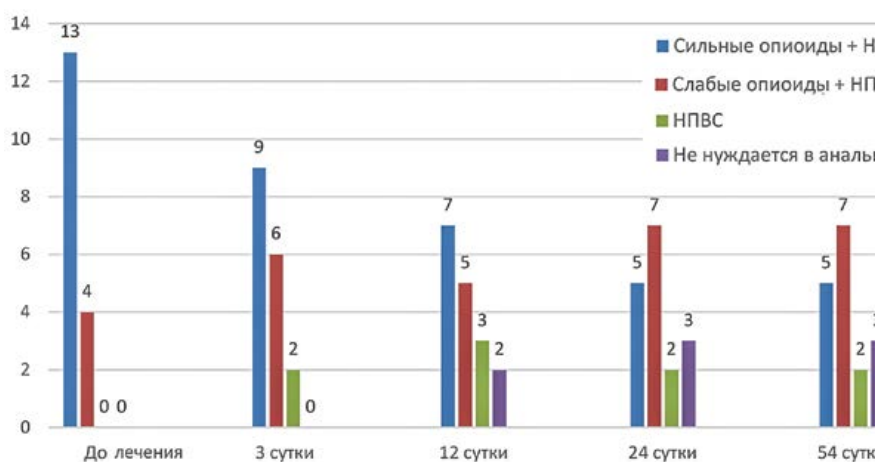


Рисунок 2. Динамика потребления анальгетиков.

ском режиме (фракционирование – среднее, количество фракций – 17) до суммарной эквивалентной дозы 62 Гр.

Оценку динамики ХБС проводили при поступлении пациента в стационар до начала лечения, на 24-е и 54-е сутки комбинированной терапии при помощи опросника BPI-SF-Russian-2001 [9]. Данный опросник апробирован в клинической практике [8, 9]. Пациенты в группах ис-

следования постоянно находились под наблюдением лечащего врача, на этапах стационарного лечения, а также на этапах амбулаторного лечения и наблюдения. Анкету заполнял больной или лечащий врач в присутствии и под диктовку пациента. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи критерия Манна-Уитни после прохождения лечения. В качестве параметров центральных тенден-

ций, то есть суммы баллов ответов на вопросы опросников, использованы медианы, так как признаки относятся к порядковой (ранговой) шкале.

Результаты

В группе исследования средний возраст больных составил $54,3 \pm 1,5$ года. Мужчин было 9 (53%), женщин – 8 (47%). На момент поступления пациентов в стационар для проведения комбинированного лечения у 10 (58,8%) больных общее состояние было оценено в 2 балла ECOG, у 7 (41,2%) больных – в 1 балл. У 11 (64,7%) пациентов группы исследования опухоль располагалась в головке и крючковидном отростке поджелудочной железы, расположение новообразования в теле и хвосте железы диагностировано у 6 (35,3%) больных. До начала лечения 13 (76,4%) пациентов имели сильную боль, 4 (23,6%) страдали от умеренного болевого синдрома по классификации RUSSCO [7]. Осложнений процедуры ангиографии в исследовании не зарегистрировано. Непосредственные и отдаленные нежелательные явления внутриартериальной химиотерапии и лучевой терапии возникли у 4 (23,6%) пациентов и не превышали Grade 2.

При анализе ХБС и ассоциированных с ним показателей на этапах комбинированного лечения при использовании опросников BPI-SF установлено достоверное снижение уровня выраженности болевого синдрома, что в конечном итоге являлось важной составляющей качества жизни больных. Достоверно значимое снижение ХБС возникало на 24-е сутки. Анальгетический эффект достоверно сохранялся на 54-е сутки. Максимум обезболивающего эффекта комбинированного лечения отмечен на 24-е сутки. Таким образом, продолжительность обезболивания зарегистрирована до 54 суток. Стоит отметить, что у пациентов группы исследования обезболивающий эффект способствовал улучшению настроения, способности контактировать с окружающими, а также влиял на качество и продолжительность сна, а также способность радоваться жизни.

Как следует из представленной диаграммы, до и после проведе-

ния комбинированного лечения пациенты, в зависимости от степени выраженности ХБС, снижали потребление НПВС и опиоидных анальгетиков. Пик отказа от НПВС приходился на период с 12-х до 54-х суток, отказ от сочетания опиоидов и НПВС – на период с 3-х до 24-х суток. Таким образом, на 5-е сутки наблюдения 3 (17,7 %) больных группы исследования отказались от потребления анальгетиков, 5 (29,4 %) пациентов принимали сочетание «сильный опиоид и НПВС», 7 (41,2 %) – «слабый опиоид и НПВС», 2 (11,7 %) больных – только НПВС.

Обсуждение

Крайне агрессивный потенциал РПЖ приводит к быстрому росту опухоли и генерализации процесса, в связи с чем около 80 % больных с впервые установленным диагнозом РПЖ имеют неоперабельную стадию заболевания [10]. Основным видом лечения пациентов нерезектабельными формами РПЖ является паллиативный, и важное место в нем занимает противоболевая терапия [6]. Одной из задач паллиативного лечения РПЖ является эффективное и стойкое купирование ХБС. Болевой синдром различной степени выраженности отмечается почти у большей части пациентов с РПЖ на поздних стадиях. Согласно данным комитета по обезболиванию ВОЗ, только 20–50 % больных с нерезектабельным РПЖ получают эффективное обезболивание [11]. Немаловажную отрицательную роль ХБС играет в становлении эмоционального статуса пациентов и формировании качества жизни больных РПЖ, что, в свою очередь, во многом является одним из факторов отказа больных от лечения [12].

Причиной ХБС у пациентов с РПЖ является взаимодействие трех компонентов: висцеральной, соматической и невропатической боли. Висцеральные ноцицептивные болевые импульсы возникают в результате обструкции протоков, повреждения и воспаления в верхних отделах брюшной полости, обусловленных опухолевым процессом. Соматическая боль вы-

звана распространением опухоли на брюшину и инвазией в костные структуры. Ноцицептивные сигналы достигают болевых волокон нервов чревного сплетения на уровне Th12–L1 позвонков посредством активизации симпатической нервной системы. Одним из важных аспектов возникновения ХБС у пациентов с РПЖ является периневральная инвазия, которая также является одним из путей метастазирования РПЖ [13, 14]. Pour с соавт. подчеркнули гистогенетическое сходство между нейрональными клетками и клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Оба типа клеток имеют одинаковые рецепторы факторов роста и молекулы поверхностной адгезии, что позволяет клеткам РПЖ свободно мигрировать вдоль нервных сплетений дорсальных корешков [15, 16]. Существующие методы лечения ХБС у онкологических больных многообразны и предусматривают воздействие на разные звенья патологической боли различными способами – медикаментозными, хирургическими, химиотерапевтическими. Традиционно центральное место среди перечисленных методов принадлежит системной фармакотерапии, однако подбор препаратов для обеспечения эффективного обезболивания – задача сложная и далеко не всегда выполняемая, поскольку использование обезболивающих препаратов не всегда приводит к эффективному и стойкому анальгетическому эффекту, а также опасно развитием побочных эффектов лечения. На сегодняшний день применение химиолучевой терапии, как эффективный метод обезболивания в паллиативном лечении пациентов с нерезектабельными формами РПЖ, рекомендовано многими авторами [6, 17–19].

Базовым химиопрепаратом паллиативного химиотерапевтического лечения МРРПЖ является гемцитабин [18]. Активность данного препарата в сочетании с лучевой терапией оценивалась в нескольких крупных мультицентровых исследованиях I и II фазы [18, 19]. Они показали, что еженедельное введение гемцита-

бина в дозировке 600 мг/м² в сочетании с лучевой терапией СОД 50,4 Гр было безопасным и эффективным, а также влияло на качество жизни больных, уменьшая интенсивность ХБС. В исследовании Loehrer с соавт. изучено влияние внутривенной химиотерапии препаратом гемцитабин в дозировке 600 мг/м² в неделю с 1-й по 5-ю недели, затем через 4 недели 1000 мг/м² в течение 3 из 4 недель в комбинации с лучевой терапией (начиная с 1-го дня, 1,8 Гр, СОД = 50,4 Гр) у 74 пациентов с МРРПЖ.

В результате лечения снижения болевого синдрома удалось достигнуть у 6,6 % пациентов, качество жизни улучшилось у 20,4 % пациентов ($p = 0,017$) [20]. В нашем исследовании снижение болевого синдрома отмечено у 67,7 % пациентов, а качество жизни улучшилось у 93,5 % больных. В исследовании Cippra с соавт. при анализе лечения 105 пациентов с МРРПЖ влияние химиолучевой терапии в различных режимах на ХБС у пациентов с МРРПЖ выявило снижение интенсивности болевого синдрома на поздних этапах комбинированного лечения у всех пациентов. Однако авторы подчеркнули неудовлетворительную переносимость лечения, что, в свою очередь, не играло позитивной роли в улучшении общего качества жизни больных [21].

В нашем исследовании эффект обезболивания начинал проявляться у пациентов с 3-х суток с развитием максимума на 24-е ($p = 0,000$). Учитывая низкий общий статус пациентов с МРРПЖ, применение внутривенного введения химиопрепаратов может быть ограничено дозировками и режимами, что ставит под вопрос эффективность и кратность назначения химиотерапии. Yamada с соавт. в I фазе исследования переносимости внутривенной химиотерапии гемцитабином и наностабилизированным паклитакселом в дозировке 100 и 800 мг/м² соответственно в сочетании с ЛТ 50,4 Гр зарегистрировали относительно удовлетворительную переносимость предложенной схемы

лечения: наиболее частыми нежелательными явлениями явились нейтропения и лейкопения (Grade 3–4), возникшие у 75,0 и 58,3 % пациентов соответственно. Однако авторы отметили высокую эффективность изучаемой комбинации – ответ на лечение был достигнут у 41,7%, а контроль заболевания – у 100 % пациентов [22]. Внутриаириальное введение химиопрепаратов характеризуется удовлетворительной переносимостью и невысоким количеством непосредственных и отдаленных нежелательных явлений [23].

В нашем исследовании внутриаириальное введение сочетания химиопрепаратов гемцитабин и неб-паклитаксел позволяло назначать препарат в рекомендуемой дозировке без редукции, тем самым потенцируя противоопухолевый эффект. Нежелательные явления не превышали Grade 1, не требовали прекращения терапии и не влияли на качество жизни пациентов. Важной задачей паллиативного химиолечевого лечения пациентов с нерезектабельным МРРПЖ является эффективность обезболивающего эффекта, что должно приводить к снижению потребления опиоидных анальгетиков, прием которых может сопровождаться развитием побочных эффектов и развитием аддикции. В нашем исследовании от приема опиоидных анальгетиков в сочетании с НПВС на этапах лечения отказались от 16,5 % (12-е сутки) до 87,0 % пациентов (54-е сутки). Обезболивающий эффект достоверно способствовал улучшению настроения, способности контактировать с окружающими, влиял на качество и продолжительность сна, а также способность радоваться жизни у пациентов группы исследования, что в конечном итоге положительно влияло на качество жизни больных.

Заклучение

На сегодняшний день смягчение симптомов заболевания, в частности купирование и облегчение ХБС,

остается наиболее перспективным направлением паллиативной помощи при РПЖ. Многие субъективные симптомы, возникающие на фоне болезни или в процессе противоопухолевой терапии (нежелательные явления), могут отнимать у больного желание продолжать лечение. Эффективное решение этой задачи возможно, если в процессе поддерживающей терапии проводится адекватная и корректная оценка качества жизни и симптомов на основании использования опросников и шкал, а само лечение хорошо переносится пациентом. Применение внутриаириальной химиотерапии гемцитабином и наностабилизированным паклитакселом в сочетании с лучевой терапией способно эффективно купировать ХБС у пациентов с МРРПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer // World J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – N 44. – P. 9694–9705.
2. D'Haese J., Hartel M., Demir I., Hinz U., Bergmann F., Büchler M., Friess H., Ceyhan G. Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: the different facets of pancreatic pain // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – N 27. – P. 9154–61.
3. Абузарова Г. Р. Диагностика и дифференциальная фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных. / Абузарова Г. Р. – М.: Геотар-Медиа, 2015.
4. Cantore M., Pederzoli P., Cornalba G. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer // Annals of Oncology. – 2000. – N 11. – P. 569–573.
5. Hameed M., Hameed H., Erdek M. Pain Management in Pancreatic Cancer // Cancers (Basel). – 2011. – Vol. 3. – N 1. – P. 43–60.
6. Покатаев И. А., Алиева С. Б., Гладков О. А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Патютко Ю. И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 367–379.
7. Young J., Kwang R., Neung H. et al. Gemcitabine Therapy in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2002. – Vol. 17. – N 4. – P. 259–262.
8. Когония Л. М., Волошин В. Г., Когония Л. М., Ларионова В. Б. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 474–485.
9. Senthil P. Utilization of Brief Pain Inventory as an Assessment Tool for Pain in Patients with Cancer: A Focused Review. Indian Journal of Palliative Care. – 2011. – Vol. 17. – N 2. – P. 108–115.

10. Siegel R. L., Miller K. D., & Jemal A. (2018). Cancer statistics, 2018. // CA A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68. – N 1. – P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
11. Farrar J., Pritchett Y., Robinson M. et al. The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. Journal of Pain. – 2010. – Vol. 11. – N 2. P. 109–18. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.06.007.
12. Новиков Г. А., Силаев М. А., Селиванова М. В. и др. Влияние болевого синдрома на качество жизни у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2006. – № 4. – С. 5–7.
13. Furness, J., Callaghan, B., Rivera, L., Cho H. The Enteric Nervous System and Gastrointestinal Innervation: Integrated Local and Central Control // Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. – 2014. – Vol. 817. – P. 39–71. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3.
14. Eibl G., Reber H. A xenograft nude mouse model for perineural invasion and recurrence in pancreatic cancer // Pancreas. – 2005. – Vol. 31. – P. 258–262.
15. Pour PM, Weide L, Liu G, Kazakoff K. et al. Experimental evidence for the origin of ductal-type adenocarcinoma from the islets of Langerhans // American Journal of Pathology. 1997. – Vol. 150. – P. 2167–2180.
16. Ceyhan G., Demir I., Altintas B., Rauch U. Neural invasion in pancreatic cancer: a mutual tropism between neurons and cancer cells // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – Vol. 374. – P. 442–447. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.07.035.
17. Åke Andrén-Sandberg. Pancreatic cancer: chemotherapy and radiotherapy // North American journal of medical sciences. – 2011. – Vol. 3. – N 1. – P. 1–12.
18. Chaffert B., Mornex F., Bonnetain F. et al. Phase III trial comparing an intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer: Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19. – N 9. – P. 1592–1599.
19. Gastrointestinal Tumor Study Group Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone // Journal of the National Cancer Institute. – 1988. – Vol. 80. – N 10. – P. 751–755. doi.org/10.1093/jnci/80.10.751.
20. Loehrer P., Feng Y., Cardenes H. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29. – N 31. – P. 4105–4112. DOI: 10.1200/jco.2011.34.8904.
21. Crippa S., Dominguez I., Rodriguez J. et al. Quality of Life in Pancreatic Cancer: Analysis by Stage and Treatment // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2008. – Vol. 12. – N 5. – P. 783–794. DOI: 10.1007/s11605-007-0391-9.
22. Yamada S., Fujii T., Yokoyama Y. et al. Phase I study of chemoradiotherapy using gemcitabine plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced pancreatic cancer // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2018. – Vol. 81. – N 5. – P. 815–821. DOI: 10.1007/s00280-018-3554-3.
23. Гранов Д. А., Поликарпов А. А., Павловский А. В. и др. Оценка безопасности внутриаириальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – № 2. – С. 54–59.

Для цитирования: Стаценко А. А., Моисеенко В. Е., Павловский А. В., Попов С. А., Поликарпов А. А., Власова Е. В., Коротова Л. И. Первый опыт применения комбинации конформной лучевой терапии с внутриаириальным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы, осложненным персистирующим хроническим болевым синдромом. Медицинский алфавит. 2020 [20]: 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-15-20>.

For citation: Statsenko A. A., Moiseenko V. E., Pavlovsky A. V., Popov S. A., Polikarpov A. A., Vlasova E. V., Korytova L. I. First experience of using combination of conformal radiation therapy with intra-arterial administration of gemcitabine and nanostabilized paclitaxel in patients with locally advanced pancreatic cancer complicated by persistent chronic pain. Medical alphabet. 2020 [20]: 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-15-20>.



Радиогеномика рака молочной железы – новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий (обзор литературы)

Н. И. Рожкова, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, президент Российской ассоциации маммологов, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии²

В. К. Боженко, д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. научно-исследовательским отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей³

И. И. Бурдина, к.м.н., с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹

С. Б. Запирова, к.м.н., с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹

Е. А. Кудинова, к.м.н., зав. клинко-диагностической лаборатории³

П. Г. Лабазанова, м.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹

М. Л. Мазо, к.м.н., ген. секретарь Российской ассоциации маммологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²

С. Ю. Микушин, к.м.н., н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹

С. П. Прокопенко, к.м.н., зав. отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, зав. кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²

О. Э. Якобс, д.м.н., с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²



Н. И. Рожкова



В. К. Боженко



И. И. Бурдина



С. Б. Запирова



Е. А. Кудинова



М. Л. Мазо



С. П. Прокопенко



О. Э. Якобс

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва

Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review)

N. I. Rozhkova, V. K. Bozhenko, I. I. Burdina, S. B. Zapirova, E. A. Kudinova, P. G. Labazanov, M. L. Mazo, S. Yu. Mikushin, S. P. Prokopenko, O. E. Yakobs

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, People's Friendship University of Russia, Scientific Centre of Roentgenoradiology; Moscow, Russia

Сокращения

BI-RADS – система отчетности и данных по визуализации молочной железы.

АПД – динамическое усиление контрастирования.

HER2 – рецепторы эпидермального фактора роста человека второго типа.

ИГХ – иммуногистохимическое.

TCGA – атлас генома рака.

TN – тройной негативный.

Резюме

В обзоре представлены последние данные о развитии нового направления междисциплинарной интеграции цифровых лучевых и молекулярно-биологических технологий *omics*, включающих высокие технологии в области геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики, которые являются основой системной биологии и будущего медицины. Интеграция медицинской визуализации и достижений генетики породили новое направление научных исследований – радиогеномику, являющуюся ключевым шагом в развитии *omics*-технологий. Радиогеномика – фенотип визуализации, компьютерное зрение – представляет междисциплинарную интеграцию визуальной радиологии и биологических систем, изучающих биомедицинские изображения, включающие фенотипические и генотипические параметры, отражающие молекулярную и генотипическую основу ткани, по которым можно предсказать риск РМЖ и результаты лечения пациентов. Связанные с современными аналитическими программными средствами количественные и качественные биомаркеры визуализации приносят беспрецедентное понимание сложной биологии опухоли и способствуют более глубокому знанию развития и прогрессирования рака. Используя последние достижения цифровых, информационных и молекулярно-биологических технологий, ведется активное сближение специальностей радиолога и генетика, давая возможность уже на этапе изучения медицинских изображений молочной железы получать информацию о биологической характеристике опухоли, молекулярном подтипе рака, определяющем прогноз заболевания, оценку степени риска рецидива, что является важным для выбора адекватной индивидуальной тактики мониторинга и выбора лечебного пособия. Разработка визуальных симптомокомплексов медицинских изображений молочной железы, характерных для разных молекулярных подтипов рака, будет способствовать уточненной диагностике разных проявлений рака, выбору адекватной лечебной тактики, способствующей увеличению продолжительности и сохранению высокого качества жизни женщины.

Ключевые слова: молочная железа, лучевая диагностика, молекулярно-генетические исследования, рак, радиогеномика.

Summary

The review presents the latest data on the development of a new direction of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies *omics*, including high technologies in the field of genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics, which are the basis of systems biology and the future of medicine. The integration of medical imaging and advances in genetics have created a new direction of research – radiogenomics, which is a key step in the development of *omics*-technologies. Radiogenomics – phenotype imaging, computer vision – is an interdisciplinary integration of visual radiology and biological systems that study biomedical imaging involving phenotypic and genotypic parameters that reflect the molecular and genotypic basis of tissue from which to predict patient risk and outcomes. Coupled with state-of-the-art analytical software, quantitative and qualitative imaging biomarkers bring unprecedented insight into complex tumor biology and contribute to a deeper understanding of cancer development and progression. Using the latest advances in digital, information and molecular biological technology, is an active convergence of specialties radiologist and genetics, giving the opportunity at the stage of studying medical images of the breast to obtain information about the biological characteristics of the tumor molecular subtype of cancer, determining prognosis, evaluating risk of recurrence, which is important for the choice of adequate tactics of individual monitoring and selection of medical benefits. Development of visual symptom medical images of the breast, characteristic for different molecular subtypes of cancer, will contribute to more accurate diagnosis of different manifestations of cancer, the choice of adequate treatment tactics that increase the duration and preservation of the high quality of a woman's life.

Key words: mammary gland, radiation diagnostics, molecular genetic studies, cancer, radiogenomics.

Введение

В последние годы большинство стран мирового сообщества обеспокоено проблемой сохранения женского здоровья и, в частности, ростом заболеваемости раком молочной железы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного агентства по изучению рака (МАИР) и онкологической базы данных Globocan, в 2018 году в мире выявлено около 2,1 млн новых случаев рака молочной железы, который стал причиной смерти около 627 тыс. женщин [1–5].

В России к 2019 году рак молочной железы сохранил лидерство среди других локализаций с приростом за 10 лет почти на 30% и угрожающей тенденцией «омоложения» на 64% у женщин в возрасте 14–45 лет [6], в связи с чем занимает одно из главных мест в национальной программе развития онкологической службы. За последние годы достигнуты определенные успехи. Благодаря внедрению маммографии в программы диспансеризации ранние формы рака стали выявлять в 71,4% случаев, что позволяет осуществлять органосохраняющее лечение. Использование результатов генетических исследований в терапии рака позволило увели-

чить продолжительность и качество жизни женщины, впервые обеспечив устойчивую тенденцию к снижению смертности на 18,4%.

Высокое качество получаемой медицинской информации на основе цифровых и информационных технологий, возможностей технологий искусственного интеллекта повышают точность, скорость и сроки диагностики для своевременного лечения. На основе последних достижений цифровых и молекулярно-биологических технологий ведется активное сближение специальностей радиолога и генетика, что формирует новые научные направления, в частности радиогеномику, дающую возможность уже на этапе изучения медицинских изображений молочной железы получать информацию о биологической характеристике опухоли, ее прогнозе, что является важным для выбора адекватной индивидуальной тактики лечения.

В настоящее время программы лечения все больше ориентируются на персонализированный подход, учитывающий индивидуальные особенности человека [7, 8, 24, 25]. Персонализированная медицина использует большие возможности системной биологии, медицинской

визуализации, информатики, инженерии, биоинформатики, физики на основе математического моделирования, интеллектуального анализа данных, содержащих сотни и тысячи параметров для интеграции генов, метаболитов, белков, регуляторных элементов и других биологических компонентов [26–30]. Технологии, оперирующие большими числами данных, масштабов, многообразия и сложности процессов, измеряющие количественные характеристики и условия взаимодействия большого семейства клеточных молекул – генов, белков или метаболитов с целью определения и опроса эпигенома, транскриптома, протеома или метаболома в целом, были названы *omics* [31]. Их развитие требует новой архитектуры, методов, алгоритмов и аналитики для управления и извлечения ценной информации [32]. С прошлого десятилетия международными консорциумами генома рака или ICGC [33] и Атласом генома рака (TCGA) [34] проводятся исследования молекулярного профилирования опухоли, которые собрали большой статистический материал для достоверной углубленной молекулярной характеристики раковых заболеваний, группирования

их в определенные биологические подтипы для выбора адекватной терапии.

Для этих целей используются возможности геномики – системного изучения генома [35–37] в рамках клинической необходимости [42], исследующей молекулярные пути, маркеры, взаимодействие с окружающей средой, образ жизни для прогнозирования и лечения заболеваний [38, 44, 45, 74–76]. *Радиомика* опирается на методы радиологической визуализации, извлекающей большие объемы специфических параметров из цифровых изображений и объединяющей их с клиническими признаками в общие базы данных, создавая комбинацию генетических и радиомических данных – *радиогеномику*, несущую абсолютно индивидуальную генетическую информацию об опухоли, способствуя адекватному выбору индивидуальной терапии, прогнозированию риска заболевания. *Транскриптомика*, изучающая конкретную клетку в конкретном организме при определенных обстоятельствах [42, 46–48], представляет собой моментальный снимок во времени экспрессии гена, который дает ключ к пониманию роли изменения экспрессии генов для прогрессирования заболевания [49–51]. *Протеомика* – системное изучение полного набора белков (протеома) организма [52], комбинирующее возможности молекулярной биологии, биохимии и генетики, включая белковые микрочипы [53–56, 104–106]. *Метабомика* отражает взаимодействие между геномикой, протеомикой и окружающей средой человека [61–63] в виде количественной оценки всех продуктов метаболизма клетки, ткани, органа, биологической жидкости или организма в определенный момент времени [64–67]. *Секвенирование* миллионов небольших фрагментов ДНК может расшифровать весь геномный ландшафт человека в течение дня [96, 97]. Кариотип рака [98], изучающий изменения копий генов при РМЖ, показывает связь хромосомных изменений с различными подтипами рака молочной железы [98].

В целом технологии omics – геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика и радиогеномика осу-

ществляют интеллектуальный анализ множества параметров визуальной и инвазивной информации, создающей модель интегративного портрета рака молочной железы для реализации прецизионной медицины – повышения точности диагностики, оценки прогноза и прогнозирования ответа на терапию [67].

Медицинские изображения в системной биологии и прецизионной медицине

Высокие технологии в области геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики являются основой системной биологии в медицине. Интеграция медицинской визуализации генетических данных – радио-геномика в настоящее время является ключевым шагом в развитии omics. Связанные с современными аналитическими программными средствами количественные и качественные биомаркеры визуализации приносят беспрецедентное понимание сложной биологии опухоли и способствуют более глубокому пониманию развития и прогрессирования рака.

Радио-геномика – фенотип визуализации, компьютерное зрение – представляет междисциплинарную интеграцию визуальной радиологии и биологических систем, изучающих биомедицинские изображения, включающие фенотипические и генотипические параметры, отражающие молекулярную и генотипическую основу ткани [8, 110–119], по которым можно предсказать риск и результаты лечения пациентов.

С целью идентификации интересующей области существуют различные подходы к извлечению информации из медицинских изображений, которые осуществляет врач – лучевой диагност. При получении изображения определяется зона интереса, анализируемый участок врач может выделять в ручном режиме, либо используя шаблоны (полуавтоматический процесс), либо данная процедура может быть полностью автоматизирована. Характеристики зоны интереса являются переменными и регламентированы международной системой BI-RADS. Так, для описания магнитно-резонанс-

ного или рентгенологического изображения [120] используются такие понятия, как узловое образование, характеризующееся рядом признаков: формой (округлая, овальная, неправильная); характером роста (ограниченно растущий, инфильтративно растущий); характеристикой структуры (гомогенная, гетерогенная, высокой или низкой плотности и пр.). Для участков тяжелой перестройки структуры или скопления микрокальцинатов учитываются степень их распространения (очаговое, линейное, сегментарное и пр.), характеристика самих кальцинатов, их плотность на единицу площади и пр. При МРТ важна кинетика по типам контрастного усиления в зоне поражения. Выделение врачом признаков вручную имеет преимущество, поскольку не требует сложной постобработки или программного обеспечения. Однако индивидуальность восприятия без стандартизованных критериев может привести к неустойчивым радио-геномным корреляциям. Кроме того, это занимает много времени, снижает эффективность работы [116].

В этой связи предпочтительны полу- или полностью автоматизированные подходы для получения критериев изображения. Полуавтоматические или автоматические подходы используют компьютерные алгоритмы для анализа медицинских изображений и получения интересующих признаков. Полуавтоматические требуют человеческого вклада, чтобы очертить опухоль или определить область интереса, которая затем анализируется с помощью алгоритмов компьютерного зрения. Для обеспечения возможности дальнейшего анализа и выделения признаков были введены полностью автоматизированные подходы с использованием алгоритмов видения для анализа изображений, которые устраняют потенциальную ошибку, возникающую из-за индивидуальных особенностей восприятия врача тех или иных признаков. Современные возможности алгоритмов компьютерного зрения и интеллектуального анализа данных помогают оценить множество качественных и количественных особенностей, которые на-

ходятся за пределами человеческого восприятия и позволяют увеличить пропускную способность больших объемов данных изображений. Теоретически такие подходы могут быть легко внедрены в клинический процесс. Однако на сегодняшний день результаты этих алгоритмов компьютерного зрения еще несовершенны, недостаточно воспроизводимы из-за отсутствия протокола изображения и стандартизации критериев полученной информации.

Вместе с тем тончайшие особенности тех или иных полученных признаков изображения, извлеченных компьютером, представляют особый интерес. Тщательный анализ может количественно определить внутреннюю морфологию и трехмерную структуру интересующего участка поражения. Стандартный анализ изображения включает четыре этапа: извлечение признаков, распознавание их особенностей, классификация и группирование признаков и, при необходимости, восстановление формы [121, 122]. При извлечении признаков расчеты производятся на основе статистической, структурной, модельной обработки сигналов, и для каждой конкретной переменной изображения, представляющей интерес, определяется числовое значение [123]. На сегодняшний день существуют общедоступные материалы программного обеспечения и набор признаков для таких расчетов, например MaZda (Лодзинский технический университет, Институт электроники, г. Лодзь, Польша) (Haralick features, wavelet transform и auto regressive model) [121, 122]. На втором этапе структурные признаки изображения разделяются на группы и по аналогичности объединяются. На третьем выполняется классификация полученных признаков, которые сопоставляются с определенными переменными, такими как жировая ткань, железисто-фиброзная ткань, ткани, характеризующие доброкачественную или злокачественную природу изменений. Алгоритм компьютерного зрения позволяет классифицировать разные виды тканей жировых или железисто-фиброзных. Четвертый шаг включает реконструкцию формы,

где формы или модели могут быть восстановлены из полученной структурной информации, если это необходимо. В радиогеномике результаты структурного анализа коррелируют с генетическими характеристиками.

В дополнение к оценке радиогеномики структурных особенностей алгоритмы интеллектуального анализа данных могут также оценивать динамические особенности, такие как кинетика усиления или поглощения контрастного препарата. Динамические характеристики количественно определяют эти показатели во времени и могут коррелировать с молекулярным подтипом и прогнозом течения болезни. Возможности визуализации медицинских изображений могут стать неинвазивным средством идентификации генетических изменений, формирующих патологические структуры. Это означает, что радиогеномика является активной областью исследований с первоначальными многообещающими результатами для прогнозирования исходов химиотерапии или оценки возникновения ранних метастазов [115, 131, 132].

Радиогеномика при раке молочной железы – быстроразвивающаяся область исследований и клинического применения. Первая статья о радиомике / радиогеномике при раке молочной железы была опубликована в 2012 году [131], и с тех пор количество публикаций в данной области возрастает с каждым годом. Большинство публикаций по радиогеномикерака молочной железы опирается на МР-изображения с динамическим контрастированием (DCE) и корреляцию его с индивидуальными геномными особенностями, молекулярными подтипами или показателями рецидива [75, 131–148]. При этом МР-визуализация может также обеспечить дополнительную функциональную информацию с помощью спектроскопии и диффузии.

Впервые перспективность использования подхода радиогеномики для исследования определения корреляции профиля экспрессии генов с фенотипами изображений была продемонстрирована в рамках

пилотного многоцентрового экспрессионного проекта по онкологии в 2012 году. Yamamoto с соавт. [131] провели радиогеномный анализ у 10 больных раком молочной железы, которым была проведена предоперационная МР-DCE-визуализация. Используя высокоуровневый анализ, авторы установили предварительную радиогеномную карту, связывающую признаки визуализации и экспрессию генов, где показано, что 21 из 26 предварительно выбранных признаков визуализации достоверно коррелировали в 71 % из 52 231 высоковариативного экспрессируемого гена. При иерархической кластеризации было обнаружено, что гетерогенное усиление в значительной степени связано с иммунными генами, характеризующими богатый интерфероном подтип рака молочной железы; было показано, что такие интерферон-регулируемые гены сверхэкспрессируются при раке молочной железы TN [136, 137]. При анализе корреляции МРТ-визуальных признаков рака молочной железы и прогностических молекулярных показателей у 12 обследованных МРТ-специфические черты рака достоверно коррелировали (ложное обнаружение, норма менее 0,25) с прогностическими молекулярными показателями.

Последующее исследование [131] с использованием другой когорты пациентов, которым была выполнена предоперационная МР-визуализация DCE, изучило взаимосвязь между фенотипами МР-визуализации DCE, ранним метастазированием и экспрессией длинных некодирующих РНК (lncRNA). Экспрессию lncRNA измеряли с помощью метода секвенирования нового поколения (NGS) с высоким разрешением. Радиогеномный анализ 21 выделенного признака визуализации показал, что увеличение одного из показателей (ERF) было значимо связано с ранним метастазированием. Фенотип ERF был связан с 8 из 4468 дифференциально экспрессированных lncRNAs. Кроме того, было обнаружено, что оценка ERF коррелирует с экспрессией РНК транскрипта Homeobox, которая, как известно, предсказывает более низкую безрецидивную выживаемость.

Исследования Zhuc с соавт. [138] показали взаимосвязь между молекулярными данными из TCGA и парными данными МР-визуализации DCE из архива изображений у 91 больной с инвазивной карциномой молочной железы. Анализировались транскрипционные данные мРНК, микроРНК, соматические мутации и вариации числа копий генов, включенных в Киотскую энциклопедию генов или базу данных KEGG. Среди шести признаков МР-визуализации DCE различали размер опухоли, форму, морфологию, структуру усиления, оценку кинетической кривой. Было обнаружено, что такие признаки, как размер и формы опухоли, положительно ассоциируются с транскрипционной активностью ряда генов. Также установлена связь с нечеткими очертаниями опухоли и неправильной формой, предполагающая более агрессивное течение. Размер опухоли и особенности сигналов усиления были положительно связаны с экспрессией микроРНК, а также вариациями числа копий генов.

Исследования в области радиогеномики последних лет подтвердили корреляцию МР-признаков визуализации рака молочной железы с молекулярными подтипами – люминального А-, люминального В-, HER2- и TN-рака [138–141]. Совместная оценка определения молекулярных подтипов может значительно способствовать нашему пониманию биологии опухоли и подчеркнуть большой потенциал радиогеномики для уточненной диагностики и прогноза рака молочной железы.

В подтверждение результатов предыдущих исследований ряд ученых также сообщили о значительных корреляциях между кинетикой усиления МР-визуализации DCE и молекулярными подтипами рака молочной железы [74, 144, 145]. Yamaguchi с соавт. оценили взаимосвязь молекулярных подтипов с характером распределения ряда кинетических параметров у 192 больных раком молочной железы и подтвердили зависимость изменения кинетической кривой от разных подтипов рака [145].

В более раннем исследовании 278 больных раком молочной железы

Grimm с соавт. [149] обнаружили также значительные корреляции между молекулярными подтипами и особенностями DCE MR imaging BI-RADS для люминального подтипа В.

Blaschke с соавт. [146] обнаружили, что HER2-положительный РМЖ также имеет особенности МРТ-характеристик (демонстрировал более быстрый подъем кривой в начальной фазе) по сравнению с другими молекулярными подтипами (TN- и люминальными подтипами А/В).

Mazurowski с соавт. [75] выявили большую частоту возникновения опухолей люминального типа В по сравнению с другими подтипами на фоне высокой маммографической плотности, что подтверждает роль маммографии в диагностике рака.

Исследователь Li с соавт. [139] выполнили количественный радиомический анализ 91 морфологически доказанного инвазивного рака молочной железы из архива TCGA / Cancer Imaging с целью проверить возможности компьютерного анализа МРТ-изображений (размера опухоли, неравномерности и неоднородности контрастного усиления и др.) для классификации молекулярного подтипа. Было обнаружено, что выделенные компьютером фенотипы опухоли могут дифференцировать такие молекулярные признаки опухоли, как положительные рецепторы эстрогена и прогестерона против отрицательных рецепторов эстрогена и прогестерона, положительные по HER2 против отрицательных и TN против других типов.

Вместе с тем Waugh с соавт. [148] при обследовании 220 больных раком молочной железы, изучая связь возможностей медицинской визуализации с идентификацией молекулярных подтипов, не подтвердили высоких результатов корреляции – лишь 57,2%.

Таким образом, в большинстве исследований показано, что автоматизированные подходы извлечения данных визуализации МР-изображений DCE являются перспективными для прецизионной медицины при раке молочной железы и могут служить критериями для определения молекулярных подтипов РМЖ.

Уникальная возможность для радиогеномики рака молочной железы заключается в индексах прогноза. Так, Ashraf с соавт. [132] исследовали взаимосвязь между выделенными компьютером DCE МР-изображениями особенностей структуры, функции и гетерогенности опухоли с экспрессией генов с использованием Oncotype DX-анализа экспрессии РНК 21 гена. Четыре признака усиления, указывающего на выраженный неопластический процесс, индивидуально коррелировали с повышенным риском рецидива. Иерархическая кластеризация выявила четыре различных фенотипа визуализации, два из которых были исключительно связаны с опухолями низкого и среднего риска. В радиогеномическом анализе, проведенном Sutton с соавт., выявлена корреляция морфологических, гистологических признаков DCE MR-изображений, а также Haralick с оценкой рецидива по методу Oncotype DX у 95 больных раком молочной железы [88]. Li с соавт. [147] исследовали способность выбранных компьютером фенотипов МР-визуализации молочной железы прогнозировать риск рецидива рака молочной железы с использованием клинически доступных мультигеновых панелей (MammaPrint, Oncotype DX, PAM50 / Prosigna). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что несколько фенотипов визуализации были индивидуально связаны с показателями рецидива – опухоли с высоким риском рецидива были с более выраженным признаком усиления. При этом фенотипы, выделенные по признакам визуализации, статистически значимо дифференцировались между уровнями низкого, среднего и высокого риска рецидива, давая разные показатели совпадения на основании оценки площади под ROC-кривой 0,88, 0,76, 0,68 и 0,55 для MammaPrint, Oncotype DX, PAM50 ROR-S и PAM50 ROR-P.

В работе Woodward с соавт. [151] изучали связь двухэнергетической спектральной маммографии и МР-изображений у пациентов с эстрогеноположительным раком молочной железы с риском рецидива по Oncotype DX. Авторы выявили несколько

значимых корреляций категорий BI-RADS с риском рецидива Oncotype DX. Маммографическая плотность молочной железы была отрицательно связана с риском рецидива ($P \leq 0,05$), тогда как нечеткие контуры ($P \leq 0,01$) и тонкие линейные червеобразные кальцинаты ($P \leq 0,03$) при маммографии и в МР-изображении ($P \leq 0,02$) были связаны с более высоким риском рецидива. Наличие невыраженного усиления в МР-изображении было связано с более низким риском рецидива по Oncotype DX ($P \leq 0,05$). Эти качественные данные радиогеномики указывают на то, что категории BI-RADS, по данным маммографии и МР-изображений, могут быть потенциальными биомаркерами визуализации риска рецидива рака молочной железы.

В целом достижения в области высоких технологий молекулярной биологии и технологий медицинской визуализации привели к новому направлению исследований omics, расширению междисциплинарной интеграции, дающей возможность проводить многоцентровые исследования и оперировать большим объемом сложных многообразных данных. Технологии медицинской визуализации играют ключевую роль, стимулируя развитие геномных исследований и расширения возможностей новой области радиогеномики. Радиогеномика молочной железы в настоящее время пока больше сфокусирована на признаках контрастной МРТ, коррелирующих с молекулярными подтипами рака молочной железы и риском рецидивов. Для большей достоверности необходима дополнительная работа, ориентированная на результаты других технологий лучевой диагностики, предоставляющей объективное отражение структурных и биологических изменений молочной железы, в том числе позитронно-эмиссионной томографии или МРТ и других гибридных методов диагностики [151–155].

В настоящее время проводятся многоцентровые исследования рака молочной железы, сочетающие многочисленные качественные и количественные параметры визуализации с геномными, транскриптомными,

протеомными и метаболомными данными. В итоге такие исследования будут разрабатывать значимые биомаркеры визуализации для достижения конечной цели прецизионной медицины при раке молочной железы [157].

Вместе с тем развитие радиогеномики сопровождается рядом проблем, связанных с необходимостью оперировать большими данными, что создает сложности для хранения, управления, извлечения, анализа, интеграции, визуализации и передачи информации из множества баз данных [157]. Несмотря на доступность ретроспективных исследований по данным МРТ, нередко наблюдается существенная неоднородность клинического материала, оборудования как внутри ЛПУ, так и между различными ЛПУ, протоколов сканирования и этапов постобработки, ограничивающих обобщение и анализ результатов.

Также, как и данные медицинской визуализации, генетические исследования являются дорогостоящими, что ограничивает необходимый объем данных. Сложность заключается еще и в том, что использование парных общедоступных хранилищ генетических и визуальных данных, таких как TCGA и архив медицинских изображений рака, предполагает сбор данных из разного уровня учреждений [159]. Несмотря на то что количество данных пациентов в этих хранилищах все еще невелико, очевидно, что оно будет продолжать расти. До сих пор большинство доступных исследований в области радиогеномики являются ретроспективными и включают небольшие группы пациентов (менее 100), поэтому выводы, которые могут быть сделаны, ограничены [109, 144, 160]. В этой связи более крупные проспективные исследования оправданны для оценки радиогеномных корреляций с целью их эффективной реализации в клинической практике. Такие многофакторные и разнородные данные должны быть интегрированы стандартизированным, экономически эффективным и безопасным образом. Решением этих неотъемлемых проблем занимается Центр развития трансляционной

науки при Национальном институте здравоохранения (NIH, 2011), действует программа стратифицированной медицины (Cancer Research UK, 2013). Ряд российских онкологических центров также занимаются этой проблемой, используя возможности междисциплинарной интеграции радиологических и молекулярно-генетических исследований при онкомаммоскрининге, внося серьезный вклад в развитие системы omics [111, 158, 166, 167].

Заключение

Эра прецизионной медицины оставляет позади традиционные универсальные подходы к лечению и стремится к использованию управляемых методов лечения, соответствующих генетическим, экологическим и жизненным факторам, отражающим уникальность каждого пациента. Системный биологический подход является междисциплинарным исследованием сложных биологических систем, соответствующих требованиям прецизионной медицины. Высокопроизводительные технологии omics, которые генерируют науку больших данных, являются неотъемлемой частью этого подхода системной биологии с целью определения и «опроса» всего эпигенома, транскриптома, протеома или метаболома.

Значительные достижения в области методов медицинской визуализации, анализа изображений и разработки высокотехнологичных методов для извлечения и корреляции множества параметров визуализации с данными omics создали предпосылки для рождения нового направления в медицинской визуализации. Радиогеномика является новейшим членом семейства omics и направлена на корреляцию характеристик визуализации (то есть фенотипа визуализации) с базовыми установками экспрессии генов, мутациями генов и другими характеристиками, связанными с геномом. Радиогеномика представляет собой не только эволюцию соотношения радиологии и патологии от анатомо-гистологического уровня к генетическому, но и характеризует взаимодействие подходов биологиче-

ских систем и визуализации. Конечной целью радиогеномики является разработка визуализирующих биомаркеров, отражающих фенотипические и генотипические критерии, которые могут предсказывать риск и результаты лечения и тем самым улучшить условия для более успешного результата.

Подводя итог краткому обзору литературы о современных достижениях радиогеномики, следует подчеркнуть, что за последние годы произошли серьезные изменения во взглядах на необходимость более тесного взаимодействия врачей разных специальностей, на ускорение внедрения новейших технологий, развитие междисциплинарной интеграции, значительно расширяющей наши возможности в уточненной диагностике, распознавании биологических особенностей рака молочной железы, влияющих на адекватность выбора лечебной тактики, прогноз риска рецидива и продолжительности жизни.

Выводы

- Прецизионная медицина позволяет осуществлять целенаправленную стратегию лечения и профилактики заболеваний для групп людей в соответствии с их (и их болезни) генетическими особенностями, образом жизни и окружающей средой.
- Радиогеномика направлена на корреляцию фенотипов визуализации с основными молекулярно-генетическими особенностями опухолей.
- Радиогеномика при раке молочной железы в основном сосредоточена на динамической контрастной МР-визуализации и корреляции ее особенностей с индивидуальными геномными показателями, молекулярными подтипами или признаками рецидива.
- Конечной целью радиогеномики является разработка визуализирующих биомаркеров, включающих фенотипические и генотипические признаки, которые могут предсказывать риск и результаты лечения для индивидуализированной более адекватной лечебной тактики.

Список литературы

1. American College of Radiology (ACR): ACR BI-RADS fifth edition: Breast imaging reporting and data system, Breast Imaging Atlas. Reston, 2013.
2. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018. Режим доступа: https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2018/pdfs/pr263_E.pdf.
3. Mammography Quality Standards Act and Program [Электронный ресурс]. 2017. Режим доступа: <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/mammographyqualitystandards-actandprogram/default.htm>.
4. WHO's International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. 2018. Режим доступа: <http://gco.iarc.fr/>.
5. World Health Organization. Early diagnosis and screening of breast cancer [Электронный ресурс]. 2018. Режим доступа: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>.
6. Заболевания новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2018. – 263 с.
7. Genetics Home Reference. Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services. What is precision medicine? <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
8. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372 (9): 793–795. Crossref, Medline, Google Scholar.
9. Rahman M, Hasan MR. Cancer metabolism and drug resistance. *Metabolites* 2015; 5 (4): 571–600. Crossref, Medline, Google Scholar.
10. Tang J, Karhinen L, Xu T et al. Target inhibition networks: predicting selective combinations of drug-gable targets to block cancer survival pathways. *PLoS Comput Biol* 2013; 9 (9): e1003226. Crossref, Medline, Google Scholar.
11. Beftaieb A, Paul C, Planchette S, Shan J, Chouchane L, Ghiringhelli F. Precision medicine in breast cancer: reality or utopia? *J Transl Med* 2017; 15 (1): 139. Crossref, Medline, Google Scholar.
12. Atkins MB, Larkin J. Immunotherapy combined or sequenced with targeted therapy in the treatment of solid tumors: current perspectives. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (6): djv414. Crossref, Medline, Google Scholar.
13. Reuben A, Spencer CN, Prieto PA et al. Genomic and immune heterogeneity are associated with differential responses to therapy in melanoma. *NPJ Genom Med* 2017; 2: 2. Medline, Google Scholar.
14. Foth M, Wouters J, de Chaumont C, Dynodt P, Gallagher WM. Prognostic and predictive biomarkers in melanoma: an update. *Expert Rev Mol Diagn* 2016; 16 (2): 223–237. Crossref, Medline, Google Scholar.
15. Mari-Alexandre J, Diaz-Lagares A, Villalba M et al. Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer. *Transl Res* 2017; 189: 76–92. Crossref, Medline, Google Scholar.
16. Sundar R, Chénard-Poirier M, Collins DC, Yap TA. Imprecision in the era of precision medicine in non-small cell lung cancer. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 39. Medline, Google Scholar.
17. Ruiz-Ceja KA, Chirino YI. Current FDA-approved treatments for non-small cell lung cancer and potential biomarkers for its detection. *Biomed Pharmacother* 2017; 90: 24–37. Crossref, Medline, Google Scholar.
18. Rosenbaum JN, Weisman P. The evolving role of companion diagnostics for breast cancer in an era of next-generation omics. *Am J Pathol* 2017; 187 (10): 2185–2198. Crossref, Medline, Google Scholar.
19. Dey N, De P, Leyland-Jones B. PI3K-AKT-mTOR inhibitors in breast cancers: from tumor cell signaling to clinical trials. *Pharmacol Ther* 2017; 175: 91–106. Crossref, Medline, Google Scholar.
20. Hobbs SK, Shi G, Homer R, Harsh G, Atlas SW, Bednarski MD. Magnetic resonance image-guided proteomics of human glioblastoma multiforme. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18 (5): 530–536. Crossref, Medline, Google Scholar.
21. Hodges TR, Ferguson SD, Heimberger AB. Immunotherapy in glioblastoma: emerging options in precision medicine. *CNS Oncol* 2016; 5 (3): 175–186. Crossref, Medline, Google Scholar.
22. Chung C, Ma H. Driving toward precision medicine for acute leukemias: are we there yet? *Pharmacotherapy* 2017; 37 (9): 1052–1072. Crossref, Medline, Google Scholar.
23. Sikkema AH, den Dunnen WF, Diks SH, Peppelenbosch MP, de Bont ES. Optimizing targeted cancer therapy: towards clinical application of systems biology approaches. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82 (2): 171–186. Crossref, Medline, Google Scholar.
24. Kichko K, Marschall P, Flessa S. Personalized medicine in the U.S. and Germany: awareness, acceptance, use and preconditions for the wide implementation into the medical standard. *J Pers Med* 2016; 6 (2): E15. Crossref, Medline, Google Scholar.
25. Peng J. Meeting Report: EMBL Conference – Omics and Personalized Medicine: February 16–18, 2012, Heidelberg, Germany. *Biotechnol J* 2012; 7 (8): 943–945. Crossref, Medline, Google Scholar.
26. Westerhoff HV, Palsson BO. The evolution of molecular biology into systems biology. *Nat Biotechnol* 2004; 22 (10): 1249–1252. Crossref, Medline, Google Scholar.
27. Peitsch MC, de Graaf D. A decade of systems biology: where are we and where are we going to? *Drug Discov Today* 2014; 19 (2): 105–107. Crossref, Medline, Google Scholar.
28. Chuang HY, Hofree M, Ideker T. A decade of systems biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26 (1): 721–744. Crossref, Medline, Google Scholar.
29. Institute for Systems Biology. What is systems biology. <https://www.systemsbiology.org/about/what-is-systems-biology/>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
30. Kell DB, Oliver SG. Here is the evidence, now what is the hypothesis? The complementary roles of inductive and hypothesis-driven science in the post-genomic era. *Bio Essays* 2004; 26 (1): 99–105. Crossref, Medline, Google Scholar.
31. Dey N, Williams C, Leyland-Jones B, De P. Mutation matters in precision medicine: a future to believe in. *Cancer Treat Rev* 2017; 55: 136–149. Crossref, Medline, Google Scholar.
32. Bellazzi R. Big data and biomedical informatics: a challenging opportunity. *Yearb Med Inform* 2014; 9 (1): 8–13. Crossref, Medline, Google Scholar.
33. International Cancer Genome Consortium; Hudson TJ, Anderson W. et al. International network of cancer genome projects. *Nature* 2010; 464 (7291): 993–998. Crossref, Medline, Google Scholar.
34. Collins FS, Barker AD. Mapping the cancer genome: pinpointing the genes involved in cancer will help chart a new course across the complex landscape of human malignancies. *Sci Am* 2007; 296 (3): 50–57. Crossref, Medline, Google Scholar.
35. Carrasco-Ramiro F, Peiró-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther* 2017; 24 (9): 551–561. Crossref, Medline, Google Scholar.
36. Casamassimi A, Federico A, Rienzo M, Esposito S, Ciccodicola A. Transcriptome profiling in human diseases: new advances and perspectives. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): E1652. Crossref, Medline, Google Scholar.
37. U.S. National Library of Medicine. Genomics: MeSH descriptor data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D023281>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
38. U.S. National Library of Medicine. Genetics MeSH descriptor data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D005823>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
39. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409 (6822): 860–921. Crossref, Medline, Google Scholar.
40. Venter JC, Smith HO, Adams MD. The Sequence of the human genome. *Clin Chem* 2015; 61 (9): 1207–1208. Crossref, Medline, Google Scholar.
41. National Human Genome Research Institute. What is genomic medicine? <https://www.genome.gov/27552451/what-is-genomic-medicine/>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
42. Kamel HFM, Al-Amadi HSAB. Exploitation of gene expression and cancer biomarkers in paving the path to era of personalized medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2017; 15 (4): 220–235. Crossref, Medline, Google Scholar.
43. Ritchie MD, Holzinger ER, Li R, Pendergrass SA, Kim D. Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions. *Nat Rev Genet* 2015; 16 (2): 85–97. Crossref, Medline, Google Scholar.
44. Evans DG, Shenton A, Woodward E, Lalloo F, Howell A, Maher ER. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 2008; 8 (1): 155. Crossref, Medline, Google Scholar.

45. Riedl CC, Luft N, Bernhart C et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol* 2015; 33 (10): 1128–1135. Crossref, Medline, Google Scholar.
46. Lowe R, Shirley N, Bleackley M, Dolan S, Shafee T. Transcriptomics technologies. *PLoS Comput Biol* 2017; 13 (5): e1005457. Crossref, Medline, Google Scholar.
47. Lee-Liu D, Almonacid LI, Faunes F, Melo F, Larrain J. Transcriptomics using next generation sequencing technologies. *Methods Mol Biol* 2012; 917: 293–317. Crossref, Medline, Google Scholar.
48. U.S. National Library of Medicine. Transcriptome MeSH Descriptor Data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D059467>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
49. National Human Genome Research Institute. Transcriptome. <https://www.genome.gov/13014330/transcriptome-fact-sheet/>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
50. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2013; 8 (2): 102–109. Crossref, Medline, Google Scholar.
51. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22 (8): 1736–1747. Crossref, Medline, Google Scholar.
52. U.S. National Library of Medicine. Proteomics MeSH Descriptor Data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D040901>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
53. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res* 2004; 3 (2): 179–196. Crossref, Medline, Google Scholar.
54. Beck M, Claassen M, Aebbersold R. Comprehensive proteomics. *Curr Opin Biotechnol* 2011; 22 (1): 3–8. Crossref, Medline, Google Scholar.
55. Gehlenborg N, O'Donoghue SJ, Baliga NS et al. Visualization of omics data for systems biology. *Nat Methods* 2010; 7 (3 Suppl): S56–S68. Crossref, Medline, Google Scholar.
56. Geho DH, Lahar N, Ferrari M, Petricoin EF, Liotta LA. Opportunities for nanotechnology-based innovation in tissue proteomics. *Biomed Microdevices* 2004; 6 (3): 231–239. Crossref, Medline, Google Scholar.
57. Rodríguez M, Bajo-Santos C, Hessvik NP et al. Identification of non-invasive miRNAs biomarkers for prostate cancer by deep sequencing analysis of urinary exosomes. *Mol Cancer* 2017; 16 (1): 156. Crossref, Medline, Google Scholar.
58. Øverbye A, Skotland T, Koehler CJ et al. Identification of prostate cancer biomarkers in urinary exosomes. *Oncotarget* 2015; 6 (30): 30357–30376. Crossref, Medline, Google Scholar.
59. Kim Y, Jeon J, Mejia S et al. Targeted proteomics identifies liquid-biopsy signatures for extracapsular prostate cancer. *Nat Commun* 2016; 7: 11906. Crossref, Medline, Google Scholar.
60. Mardamshina M, Geiger T. Next-generation proteomics and its application to clinical breast cancer research. *Am J Pathol* 2017; 187 (10): 2175–2184. Crossref, Medline, Google Scholar.
61. Rieckeberg E, Powers R. New frontiers in metabolomics: from measurement to insight. *F1000 Res* 2017; 6: 1148. Crossref, Medline, Google Scholar.
62. Pintus R, Bassareo PP, Dessì A, Deidda M, Mercurio G, Fanos V. Metabolomics and cardiology: toward the path of perinatal programming and personalized medicine. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 6970631. Crossref, Medline, Google Scholar.
63. Li B, He X, Jia W, Li H. Novel applications of metabolomics in personalized medicine: a mini-review. *Molecules* 2017; 22 (7): E1173. Crossref, Medline, Google Scholar.
64. Beger RD. A review of applications of metabolomics in cancer. *Metabolites* 2013; 3 (3): 552–574. Crossref, Medline, Google Scholar.
65. U.S. National Library of Medicine. Metabolome MeSH Descriptor Data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D055442>. Accessed DATE. Google Scholar.
66. Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10 (9): 671–684. Crossref, Medline, Google Scholar.
67. Brown MV, McDunn JE, Gunst PR et al. Cancer detection and biopsy classification using concurrent histopathological and metabolomic analysis of core biopsies. *Genome Med* 2012; 4 (4): 33. Crossref, Medline, Google Scholar.
68. Ghasemi M, Nabipour I, Omrani A, Alipour Z, Assadi M. Precision medicine and molecular imaging: new targeted approaches toward cancer therapeutic and diagnosis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6 (6): 310–327. Medline, Google Scholar.
69. Kalita-de Croft P, Al-Ejeh F, McCart Reed AE, Sautnus JM, Lakhani SR. 'Omics approaches in breast cancer research and clinical practice. *Adv Anat Pathol* 2016; 23 (6): 356–367. Crossref, Medline, Google Scholar.
70. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 (6797): 747–752. Crossref, Medline, Google Scholar.
71. Curtis C. Genomic profiling of breast cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (1): 34–39. Crossref, Medline, Google Scholar.
72. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490 (7418): 61–70. Crossref, Medline, Google Scholar.
73. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24 (9): 2206–2223. Crossref, Medline, Google Scholar.
74. Mazurowski MA, Zhang J, Grimm LJ, Yoon SC, Silber J. Radiogenomic analysis of breast cancer: luminal B molecular subtype is associated with enhancement dynamics at MR imaging. *Radiology* 2014; 273 (2): 365–372. Link, Google Scholar.
75. Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19 (4): 204–210. Crossref, Medline, Google Scholar.
76. Lam SW, Jimenez CR, Boven E. Breast cancer classification by proteomic technologies: current state of knowledge. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (1): 129–138. Crossref, Medline, Google Scholar.
77. Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295 (21): 2492–2502. Crossref, Medline, Google Scholar.
78. Tzoutsou PG, Vozenin MC, Durham AD, Bourhis J. How could breast cancer molecular features contribute to locoregional treatment decision making? *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 110: 43–48. Crossref, Medline, Google Scholar.
79. Iborra S, Stickeler E. HER2-orientated therapy in early and metastatic breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2016; 11 (6): 392–397. Crossref, Medline, Google Scholar.
80. Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, Redmond CK. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2301–2304. Crossref, Medline, Google Scholar.
81. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 2013; 31 (25): 3083–3090. Crossref, Medline, Google Scholar.
82. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1673–1684. Crossref, Medline, Google Scholar.
83. Haffty BG, Yang Q, Reiss M et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (36): 5652–5657. Crossref, Medline, Google Scholar.
84. Anderson WF, Jatoi I, Sherman ME. Qualitative age interactions in breast cancer studies: mind the gap. *J Clin Oncol* 2009; 27 (32): 5308–5311. Crossref, Medline, Google Scholar.
85. Lal S, McCart Reed AE, de Luca XM, Simpson PT. Molecular signatures in breast cancer. *Methods* 2017; 131: 135–146. Crossref, Medline, Google Scholar.
86. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011; 378 (9805): 1812–1823. Crossref, Medline, Google Scholar.
87. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010; 220 (2): 263–280. Medline, Google Scholar.
88. Harris LN, Ismaila N, McShane LM et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34 (10): 1134–1150. Crossref, Medline, Google Scholar.
89. Gupta A, Mutebi M, Bardia A. Gene-expression-based predictors for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (11): 3418–3432. Crossref, Medline, Google Scholar.
90. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1533–1546. Crossref, Medline, Google Scholar.
91. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostics* 2015; 5 (10): 1122–1143. Crossref, Medline, Google Scholar.
92. Volinia S, Croce CM. Prognostic microRNA/mRNA signature from the integrated analysis of patients with invasive breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (18): 7413–7417. Crossref, Medline, Google Scholar.
93. Blenkiron C, Goldstein LD, Thorne NP et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol* 2007; 8 (10): R214. Crossref, Medline, Google Scholar.
94. Mar-Aguilar F, Mendoza-Ramirez JA, Malagón-Santiago I et al. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential breast cancer biomarkers. *Dis Markers* 2013; 34 (3): 163–169. Crossref, Medline, Google Scholar.
95. Reis-Filho JS. Next-generation sequencing. *Breast Cancer Res* 2009; 11 (Suppl 3): S12. Crossref, Medline, Google Scholar.
96. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98 (6): 236–238. Crossref, Medline, Google Scholar.
97. Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature* 2012; 486 (7403): 400–404. Crossref, Medline, Google Scholar.
98. Morganello S, Alexandrov LB, Glodzik D et al. The topography of mutational processes in breast cancer genomes. *Nat Commun* 2016; 7: 11383. Crossref, Medline, Google Scholar.
99. Yates LR, Gerstung M, Knappskog S et al. Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing. *Nat Med* 2015; 21 (7): 751–759. Crossref, Medline, Google Scholar.
100. Ruggles KV, Krug K, Wang X et al. Methods, tools and current perspectives in proteogenomics. *Mol Cell Proteomics* 2017; 16 (6): 959–981. Crossref, Medline, Google Scholar.
101. Gonzalez-Angulo AM, Hennessy BT, Meric-Bernstam F et al. Functional proteomics can define prognosis and predict pathologic complete response in patients with breast cancer. *Clin Proteomics* 2011; 8 (1): 11. Crossref, Medline, Google Scholar.
102. Al-Ejeh F, Miranda M, Shi W et al. Kinome profiling reveals breast cancer heterogeneity and identifies targeted therapeutic opportunities for triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2014; 5 (10): 3145–3158. Crossref, Medline, Google Scholar.
103. Chung L, Moore K, Phillips L, Boyle FM, Marsh DJ, Baxter RC. Novel serum protein biomarker panel revealed by mass spectrometry and its prognostic value in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014; 16 (3): R63. Crossref, Medline, Google Scholar.
104. Huang JH, Han D, Ruggles ME, Jayaraman A, Ugaz VM. Characterization of enzymatic micromachining for construction of variable cross-section micro-channel topologies. *Biomicrofluidics* 2016; 10 (3): 033102. Crossref, Medline, Google Scholar.
105. Mertins P, Mani DR, Ruggles KV et al. Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer. *Nature* 2016; 534 (7605): 55–62. Crossref, Medline, Google Scholar.
106. Ruggles KV, Tang Z, Wang X et al. An analysis of the sensitivity of proteogenomic mapping of somatic mutations and novel splicing events in cancer. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15 (3): 1060–1071. Crossref, Medline, Google Scholar.
107. Günther UL. Metabolomics biomarkers for breast cancer. *Pathobiology* 2015; 82 (3–4): 153–165. Crossref, Medline, Google Scholar.
108. Cao MD, Sitter B, Bathen TF et al. Predicting long-term survival and treatment response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy by MR metabolic profiling. *NMR Biomed* 2012; 25 (2): 369–378. Crossref, Medline, Google Scholar.

109. Mazurowski MA. Radiogenomics: what it is and why it is important. *J Am Coll Radiol* 2015; 12 (8): 862–866. Crossref, Medline, Google Scholar.
110. Bai HX, Lee AM, Yang L et al. Imaging genomics in cancer research: limitations and promises. *Br J Radiol* 2016; 89 (1061): 20151030. Crossref, Medline, Google Scholar.
111. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278 (2): 563–577. Link, Google Scholar.
112. Herold CJ, Lewin JS, Wibmer AG et al. Imaging in the age of precision medicine: summary of the Proceedings of the 10th Biannual Symposium of the International Society for Strategic Studies in Radiology. *Radiology* 2016; 279 (1): 226–238. Link, Google Scholar.
113. Thrall JH. Moreton lecture: imaging in the age of precision medicine. *J Am Coll Radiol* 2015; 12 (10): 1106–1111. Crossref, Medline, Google Scholar.
114. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48 (4): 441–446. Crossref, Medline, Google Scholar.
115. Kuo MD, Jamshidi N. Behind the numbers: decoding molecular phenotypes with radiogenomics—guiding principles and technical considerations. *Radiology* 2014; 270 (2): 320–325. Link, Google Scholar.
116. Kumar V, Gu Y, Basu S et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; 30 (9): 1234–1248. Crossref, Medline, Google Scholar.
117. Sala E, Mema E, Himoto Y et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging. *Clin Radiol* 2017; 72 (1): 3–10. Crossref, Medline, Google Scholar.
118. European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging* 2015; 6 (2): 141–155. Crossref, Medline, Google Scholar.
119. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2013. Google Scholar.
120. Szczepiński PM, Strzelecki M, Materka A, Klepaczek A. MaZda: a software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2009; 94 (1): 66–76. Crossref, Medline, Google Scholar.
121. Materka A. Texture analysis methodologies for magnetic resonance imaging. *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6 (2): 243–250. Medline, Google Scholar.
122. Patil SS, Junnarkar AA, Gore DV. Study of texture representation techniques. *Inf J Emerg Trends Technol Comput Sci* 2014; 3 (3). Google Scholar.
123. Haralick RM, Shanmugam M, Dinstein IH. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 1973; SMC-3 (6): 610–621. Crossref, Google Scholar.
124. Wengert GJ, Helbich TH, Vogl WD et al. Introduction of an automated, user-independent, quantitative, volumetric magnetic resonance imaging breast density measurement system using the Dixon sequence: comparison with mammographic breast density assessment. *Invest Radiol* 2015; 50 (2): 73–80. Crossref, Medline, Google Scholar.
125. Grimm LJ. Breast MRI radiogenomics: current status and research implications. *J Magn Reson Imaging* 2016; 43 (6): 1269–1278. Crossref, Medline, Google Scholar.
126. Peterson CB, Bogomolov M, Benjamini Y, Sabatti C. Many phenotypes without many false discoveries: error controlling strategies for multivariate association studies. *Genet Epidemiol* 2016; 40 (1): 45–56. Crossref, Medline, Google Scholar.
127. Reiner A, Yekutieli D, Benjamini Y. Identifying differentially expressed genes using false discovery rate controlling procedures. *Bioinformatics* 2003; 19 (3): 368–375. Crossref, Medline, Google Scholar.
128. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995; 57 (1): 289–300. Google Scholar.
129. Sadot E, Simpson AL, Do RK et al. Cholangiocarcinoma: correlation between molecular profiling and imaging phenotypes. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0132953. Crossref, Medline, Google Scholar.
130. Yamamoto S, Han W, Kim Y et al. Breast cancer: radiogenomic biomarker reveals associations among dynamic contrast-enhanced MR imaging, long noncoding RNA, and metastasis. *Radiology* 2015; 275 (2): 384–392. Link, Google Scholar.
131. Ashraf AB, Daye D, Gavenonis S et al. Identification of intrinsic imaging phenotypes for breast cancer tumors: preliminary associations with gene expression profiles. *Radiology* 2014; 272 (2): 374–384. Link, Google Scholar.
132. Yamamoto S, Maki DD, Korn RL, Kuo MD. Radiogenomic analysis of breast cancer using MRI: a preliminary study to define the landscape. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199 (3): 654–663. Crossref, Medline, Google Scholar.
133. Grimm LJ. Breast MRI radiogenomics: current status and research implications. *J Magn Reson Imaging* 2016; 43 (6): 1269–1278. Crossref, Medline, Google Scholar.
134. Pinker K, Shitano F, Sala E et al. Background, current role, and potential applications of radiogenomics. *J Magn Reson Imaging* 2017 Nov 2. [Epub ahead of print]. Google Scholar.
135. Hu Z, Fan C, Oh DS et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7 (1): 96. Crossref, Medline, Google Scholar.
136. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol* 2007; 8 (8): R157. Crossref, Medline, Google Scholar.
137. Zhu Y, Li H, Guo W et al. Deciphering genomic underpinnings of quantitative MRI-based radiomic phenotypes of invasive breast carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5 (1): 17787. Crossref, Medline, Google Scholar.
138. Li H, Zhu Y, Burnside ES et al. MR Imaging radiomics signatures for predicting the risk of breast cancer recurrence as given by research versions of MammPrint, Oncotype DX, and PAM50 gene assays. *Radiology* 2016; 281 (2): 382–391. Link, Google Scholar.
139. Li H, Zhu Y, Burnside ES et al. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TICIA data set. *NPJ Breast Cancer* 2016; 2. pii: 16012. Crossref, Medline, Google Scholar.
140. Sutton EJ, Dashevsky BZ, Oh JH et al. Breast cancer molecular subtype classifier that incorporates MRI features. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44 (1): 122–129. Crossref, Medline, Google Scholar.
141. Sutton EJ, Oh JH, Dashevsky BZ et al. Breast cancer subtype intertumor heterogeneity: MRI-based features predict results of a genomic assay. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42 (5): 1398–1406. Crossref, Medline, Google Scholar.
142. Mahrooghi M, Ashraf AB, Daye D et al. Pharmacokinetic tumor heterogeneity as a prognostic biomarker for classifying breast cancer recurrence risk. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; 62 (6): 1585–1594. Crossref, Medline, Google Scholar.
143. Mahrooghi M, Ashraf AB, Daye D et al. Heterogeneity wavelet kinetics from DCE-MRI for classifying gene expression based breast cancer recurrence risk. *Med Image Comput Assist Interv* 2013; 16 (Pt 2): 295–302. Medline, Google Scholar.
144. Yamaguchi K, Abe H, Newstead GM et al. Intratumoral heterogeneity of the distribution of kinetic parameters in breast cancer: comparison based on the molecular subtypes of invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2015; 22 (5): 496–502. Crossref, Medline, Google Scholar.
145. Blaschke E, Abe H. MRI phenotype of breast cancer: kinetic assessment for molecular subtypes. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42 (4): 920–924. Crossref, Medline, Google Scholar.
146. Li H, Zhu Y, Burnside ES et al. MR Imaging radiomics signatures for predicting the risk of breast cancer recurrence as given by research versions of MammPrint, Oncotype DX, and PAM50 gene assays. *Radiology* 2016; 281 (2): 382–391. Link, Google Scholar.
147. Waugh SA, Purdie CA, Jordan LB et al. Magnetic resonance imaging texture analysis classification of primary breast cancer. *Eur Radiol* 2016; 26 (2): 322–330. Crossref, Medline, Google Scholar.
148. Grimm LJ, Zhang J, Mazurowski MA. Computational approach to radiogenomics of breast cancer: Luminal A and Luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine breast MRI extracted using computer vision algorithms. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42 (4): 902–907. Crossref, Medline, Google Scholar.
149. Grimm LJ, Zhang J, Baker JA, Soo MS, Johnson KS, Mazurowski MA. Relationships between MRI Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) lexicon descriptors and breast cancer molecular subtypes: internal enhancement is associated with luminal B subtype. *Breast J* 2017; 23 (5): 579–582. Crossref, Medline, Google Scholar.
150. Woodard GA, Ray KM, Joe BN, Price ER. Qualitative radiogenomics: association between Oncotype DX test recurrence score and BI-RADS mammographic and breast MR imaging features. *Radiology* 2018; 286 (1): 60–70. Link, Google Scholar.
151. Zaric O, Pinker K, Zbyn S et al. Quantitative sodium MR imaging at 7 T: initial results and comparison with diffusion-weighted imaging in patients with breast tumors. *Radiology* 2016; 280 (1): 39–48. Link, Google Scholar.
152. Schmitt B, Trathnig S, Schlemmer HP. CEST-imaging: a new contrast in MR-mammography by means of chemical exchange saturation transfer. *Eur J Radiol* 2012; 81 (Suppl 1): S144–S146. Crossref, Medline, Google Scholar.
153. Schmitt B, Zamecnik P, Zaiss M et al. A new contrast in MR mammography by means of chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging at 3 Tesla: preliminary results. *Rofo* 2011; 183 (11): 1030–1036. Crossref, Medline, Google Scholar.
154. Rakow-Penner R, Daniel B, Glover GH. Detecting blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast in the breast. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32 (1): 120–129. Crossref, Medline, Google Scholar.
155. Pinker K, Bogner W, Baltzer P et al. Improved differentiation of benign and malignant breast tumors with multiparametric 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging: a feasibility study. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (13): 3540–3549. Crossref, Medline, Google Scholar.
156. Djekidel M. Radiogenomics and Radioproteomics. *OMICS J Radiol* 2013; 2: 115. Google Scholar.
157. Noor AM, Holmberg L, Gillett C, Grigoriadis A. Big data: the challenge for small research groups in the era of cancer genomics. *Br J Cancer* 2015; 113 (10): 1405–1412. Crossref, Medline, Google Scholar.
158. Alyass A, Turcotte M, Meyre D. From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics* 2015; 8 (1): 33. Crossref, Medline, Google Scholar.
159. Clark K, Vendt B, Smith K et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging* 2013; 26 (6): 1045–1057. Crossref, Medline, Google Scholar.
160. European Society of Radiology (ESR). White paper on imaging biomarkers. *Insights Imaging* 2010; 1 (2): 42–45. Crossref, Medline, Google Scholar.
161. Prediction of Low versus High Recurrence Scores in Estrogen Receptor-Positive, Lymph Node-Negative Invasive Breast Cancer on the Basis of Radiologic-Pathologic Features: Comparison with Oncotype DX Test Recurrence Scores. *Radiology* 2016. Volume: 280 Issue: 2 pp. 370–378.
162. Molecular Classification of Infiltrating Breast Cancer: Toward Personalized Therapy. *Radio Graphics* 2014. Volume: 34 Issue: 5 pp. 1178–1195.
163. Lipid and Metabolite Deregulation in the Breast Tissue of Women Carrying BRCA1 and BRCA2 Genetic Mutations. *Radiology* 2015. Volume: 275 Issue: 3 pp. 675–682. Vol. 287, No. 3.
164. Katja Pinker I, Joanne Chin, Amy N. Melsaether, Elizabeth A. Morris, Linda Moy. Published Online: May 21 2018 <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172171>.
165. Радиологические технологии и биогенетические маркеры в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплением микрокальцинов. Якобс О.Э., Кудинова Е.А., Рожкова Н.И., Боженко В.К. Вестник Российского научного центра рентенологической медицины Минздрава России. 2017. Т. 17. № 1. С. 6. <http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v17/docs/yakobs.pdf>.
166. Маммология. Национальное руководство. 2-е издание. Ред. Каприна А.Д., Рожковой Н.И. // М., ГЭОТАР Медиа, 2016. 496.
167. Каприна А.Д., Рожкова Н.И. Рак молочной железы / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 456 с.

Для цитирования: Рожкова Н.И., Боженко В.К., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Кудинова Е.А., Лобазанова П.Г., Мазо М.Л., Микущин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Радиогеномика рака молочной железы – новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020 (20): 21–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-21-29>.

For citation: Rozhkova N.I., Bozhenko V.K., Burdina I.I., Zapirova S.B., Kudina E.A., Labazanov P.G., Mazo M.L., Mikushin S.Yu., Prokopenko S.P., Yakobs O.E. Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review). Medical alphabet. 2020 (20): 21–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-21-29>.

Неоадъювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни



Е.И. Коваленко

Е. И. Коваленко, к.м.н., с.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. В. Артамонова, д.м.н., проф., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии²



Е.В. Артамонова

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

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

Neoadjuvant therapy for breast cancer. Value of residual disease

E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Лекарственное лечение является неотъемлемой частью комплексного подхода при раннем и местнораспространенном раке молочной железы. В статье рассмотрены основные цели и принципы неоадъювантной химиотерапии при различных подтипах рака молочной железы, взаимосвязь между полной патоморфологической регрессией и отдаленными результатами, подходы к терапии резидуальной болезни. Унифицированная оценка остаточной опухоли по системе RCB после проведенной неоадъювантной химиотерапии позволяет четко выделить прогностические группы пациентов с различным ответом на лечение и в свою очередь планировать им дополнительную лекарственную терапию.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, полный патоморфоз, резидуальная опухоль, RCB, терапия резидуальной болезни.

Summary

Drug treatment is an integral part of the complex approach for early and locally advanced breast cancer. The article considers the main goals and principles of neoadjuvant chemotherapy for different breast cancer subtypes, the relationship between complete pathomorphological response and long-term results as well as approaches to the treatment of residual disease. A unified residual tumor assessment based on calculating the RCB-Index after neoadjuvant chemotherapy allows to identify patient prognostic groups with different responses to treatment and, in turn, to plan additional therapy for them.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathomorphological complete response, residual tumor, RCB, residual disease treatment.

Лекарственное лечение является неотъемлемой частью комплексного подхода при раннем и местнораспространенном раке молочной железы (РМЖ). Считается, что при операбельном РМЖ (IIA–IIIA стадии) очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на отдаленные результаты [1]. Это было показано в исследовании NSABP B-18, в котором не выявлено разницы ни в безрецидивной (БРВ), ни в общей выживаемости (ОВ) у пациенток, получавших ХТ до или после операции (для БРВ ОР = 0,98, $p = 0,78$; для ОВ ОР = 0,99, $p = 0,90$) [1]. Следует заметить, что исследование было выполнено до деления РМЖ на молекулярно-генетические подтипы, а современных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось.

Цели неоадъювантной ХТ

При местнораспространенном первично неоперабельном РМЖ неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) прежде

всего способствует переводу опухоли в операбельное состояние. При первично операбельном РМЖ проведение НАХТ в ряде случаев позволяет выполнить органосохранную операцию или улучшить ее косметические результаты, оценить эффект лекарственной терапии, а также выявить больных с более благоприятным прогнозом при достижении полного патоморфологического ответа на лечение. Полный патоморфологический ответ на НАХТ был определен в качестве суррогатного маркера для прогнозирования отдаленных результатов лечения, таких как безрецидивная выживаемость, бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость. Р. Cortazar проведен анализ данных 11955 пациентов из 12 исследований по НАХТ, установлено определение полного патоморфологического ответа, которое лучше всего соотносится с отдаленными результатами, а также выявлены подтипы РМЖ, для которых полный ответ лучше всего коррелирует

с долгосрочным исходом [2]. Было продемонстрировано, что полная эрадикация опухоли как из молочной железы, так и из лимфатических узлов (ypT0 ypN0 или ypT0/is ypN0) сильнее ассоциировалась с улучшением бессобытийной выживаемости (ypT0 ypN0: ОР = 0,44, 95% ДИ: 0,39–0,51; ypT0/is ypN0: ОР = 0,48, 95% ДИ: 0,43–0,54) и ОВ (ОР = 0,36, 95% ДИ: 0,30–0,44 и ОР = 0,36, 95% ДИ: 0,31–0,42), чем эрадикация опухоли только из молочной железы (ypT0/is). В дальнейшем определение полного патоморфологического ответа ypT0/is ypN0 стало использоваться для всех последующих анализов исследований по неоадъювантной терапии. Частота полного ответа на лечение была различной при разных подтипах РМЖ. Так, при люминальных подтипах она варьировала от 7,5 до 16,2%, при тройном негативном (ТН) составляла 33,6%, при гормон-рецептор-отрицательном HER2+ – 50,3% (с трастузумабом, без трастузумаба – 30,2%),

при люминальном В HER2+ – 30,9% (с трастузумабом, без трастузумаба – 18,3%). Связь между полным ответом и отдаленными результатами была наиболее сильной у пациенток с тройным негативным РМЖ (БСВ: ОР = 0,24, 95% ДИ: 0,18–0,33; ОВ: ОР = 0,16, 95% ДИ: 0,11–0,25) и у пациенток с HER2-положительными, гормон-рецептор-отрицательными опухолями, которые получали трастузумаб (БСВ: ОР = 0,15, 95% ДИ: 0,09–0,27; ОВ: ОР = 0,08, 95% ДИ: 0,03–0,22). Таким образом, пациентки, которые достигают полного патоморфологического ответа, определенного как ypT0 ypN0 или ypT0/is ypN0, имеют лучшие показатели выживаемости. Прогностическая ценность является наибольшей при агрессивных подтипах опухоли [2]. Последующий мета-анализ 49 исследований с включением 18 772 пациенток (большинство с II–III стадией РМЖ) также подтвердил, что достижение полного ответа на НАХТ коррелирует со значительным снижением частоты рецидива (ОР = 0,33; 95% ДИ: 0,28–0,39; $p < 0,001$) и случаев смерти (ОР = 0,28; 95% ДИ: 0,21–0,36; $p < 0,001$) [3]. Исходя из этих данных, основная цель проведения НАХТ как при первично операбельном, так и при местнораспространенном РМЖ – это достижение полного патоморфологического ответа на лечение, что особенно актуально для тройного негативного и HER2-позитивного РМЖ. На конференции в 2017 году в Сан-Галлене 92,5% экспертов проголосовали «за» НАХТ операбельного ТН РМЖ и 94% – «за» НАХТ операбельного HER2+ РМЖ II–III стадии [4].

Неoadьювантная ХТ HER2+ РМЖ

При проведении НАХТ HER2-положительного РМЖ в схемы лечения в обязательном порядке должен включаться трастузумаб – не менее 9 недель лечения. Впервые это было продемонстрировано в исследовании Noah: добавление трастузумаба к ХТ позволило увеличить частоту полного ответа с 19 до 38%, что транслировалось в увеличение 3-летней бессобытийной выживаемости с 56 до 71% [5]. В исследованиях по изучению эффективности двойной анти-HER2 блокады – комбинации пертузумаба и трастузумаба с ХТ – отмечено дальнейшее увеличение частоты полного ответа. В NeoSphere добав-

ление пертузумаба к комбинации доцетаксела и трастузумаба позволило увеличить частоту ответов в два раза [6]. В исследовании TRYPHAENA двойная анти-HER2 блокада позволила достичь полного патоморфоза в 63,6% (в группе, получавшей шесть курсов пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел + карбоплатин), 54,7% (пациентки получали три курса FEC, далее три курса пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) и 56,2% случаев (три курса FEC + пертузумаб + трастузумаб, далее три курса пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) [7]. Двойная блокада при HER2+ РМЖ позволяет достичь высокой частоты ответов на НАХТ и входит во все международные и российские рекомендации, начиная со II стадии HER2+ РМЖ.

Неoadьювантная ХТ ТН РМЖ

При ТН РМЖ продолжают дискуссии по поводу включения препаратов платины в схемы стандартного лечения (содержащих антрациклины и таксаны). В трех исследованиях было показано, что добавление карбоплатина к ХТ таксанами и антрациклинами увеличивает частоту полного патоморфологического ответа с 41,0 до 54,0% ($p = 0,0029$) независимо от стадии (исследование CALGB 40603), с 31,0 до 57,5% (исследование BrighTNess) и с 37,0 до 53,0% ($p = 0,005$) (исследование GeparSixto) [8, 9, 10]. При этом в исследовании GeparSixto увеличение полного ответа транслировалось в увеличение 3-летней БРВ с 76,1 до 85,8% (ОР = 0,56; 95% ДИ: 0,33–0,96; $p = 0,0350$), достоверной разницы в ОВ не получено [10]. В исследовании CALGB 40603 значимой разницы в БРВ выявлено не было [8]. Нужно отметить, что оба исследования, GeparSixto и CALGB 40603, не имели достаточной мощности для оценки выживаемости. Результаты BrighTNess ожидаются.

Учитывая полученные результаты по увеличению частоты полных патоморфологических ответов при добавлении карбоплатина к стандартной НАХТ ТН РМЖ и доказанной ранее прогностической значимости этого показателя, включение в схемы этого препарата следует рассматривать индивидуально. Необходимость включения препаратов платины в схемы лечения при наличии BRCA-мутации поддерживается не все-

ми экспертами Сан-Галлена. Ввиду отсутствия убедительной доказательной базы об увеличении частоты полного патоморфоза при добавлении платины около половины экспертов считают, что стандартная антрациклин-таксаносодержащая ХТ является более чем достаточной для этих пациенток [4]. Проведение дозоуплотненных режимов НАХТ также не поддерживается большинством экспертов.

Неoadьювантная ХТ люминальных подтипов РМЖ

Частота полных патоморфологических ответов при люминальных подтипах довольно низкая, но это в меньшей степени сказывается на прогнозе [2]. Показанием к назначению НАХТ чаще всего являются местнораспространенная болезнь или невозможность выполнения органосохранной операции [4]. После проведенной в полном объеме НАХТ после операции назначается гормонотерапия. При люминальных А-подтипах больным в менопаузе возможно назначение предоперационной гормонотерапии, которая проводится до достижения максимального эффекта – минимум 4–6 месяцев. Ингибиторы ароматазы более эффективны, чем тамоксифен в плане уменьшения размеров опухоли и объема операции [11–13]. Отсутствие желаемого эффекта при проведении гормонотерапии является поводом для перевода пациентки на ХТ.

Резидуальная болезнь после неoadьювантной ХТ

Несмотря на современную НАХТ, у части больных не удается достичь полного патоморфоза. В настоящее время множество исследований направлены на терапию резидуальной болезни (остаточной опухоли) после проведенной НАХТ; активно изучаются препараты платины, PARP-ингибиторы, CDK 4-/6-ингибиторы, иммунотерапия.

До недавнего времени при ТН РМЖ не рекомендовалось назначение дополнительного лечения. Японское исследование CREATE-X по применению капецитабина в течение 6 месяцев в адьювантной терапии у больных, не достигших полного патоморфоза, продемонстрировало достоверное увеличение БРВ у больных ТН РМЖ (ОР = 0,58; 95% ДИ: 0,39–0,87) [14].

В настоящее время капецитабин после НАХТ включен в рекомендации NCCN, РУССКО [15, 16]. В 2017 году 50 % экспертов Сан Галлена проголосовали «за» назначение капецитабина при ТН РМЖ при резидуальной опухоли более 1 см или N+ [4].

При наличии резидуальной болезни при HER 2+ РМЖ до недавнего времени стандартом являлось продолжение применения трастузумаба до года $\pm$ гормонотерапия в зависимости от рецепторного статуса. Исследование KATHERINE, посвященное изучению эффективности препарата T-DM1 у больных, не достигших полного патоморфологического ответа на НАХТ, в корне изменило клиническую практику [17]. В нем пациентки без полного ответа рандомизировались на стандартное введение трастузумаба или T-DM1. При анализе 3-летних результатов 88,3 % пациенток в группе T-DM1 и 77,0 % в группе трастузумаба были свободны от инвазивного заболевания (для инвазивного заболевания или смерти OR = 0,50; 95 % ДИ: 0,39–0,64; $p < 0,001$). Таким образом, среди пациенток с HER 2-положительным РМЖ, которые имели резидуальную опухоль после НАХТ, риск рецидива инвазивного рака молочной железы или смерти был на 50 % ниже у получавших адъювантно T-DM1, чем трастузумаб [17]. T-DM1 в настоящее время входит во все рекомендации при наличии резидуальной опухоли любого объема после проведенной НАХТ.

Таким образом, проведение НАХТ при агрессивных подтипах РМЖ позволяет выявить подгруппу больных, не ответивших полностью на стандартную терапию (не достигших полного патоморфоза) и провести им дополнительное лечение.

В мире существуют различные подходы к классификации лечебного патоморфоза в зависимости от степени морфологических изменений после проведенного лечения. В России основные положения изложены в работах Г. А. Лавниковой (1972), Е. Ф. Луникова (1977), Н. А. Краевского (1977). В Великобритании патологоанатомы используют классификацию I. D. Miller и S. Payne (1999), а во Франции конкурируют классификации B. Chevallier (1993) и D. M. Sataloff (1995). Также известны

работы S. Akashi-Tanaka *et al.* (1996), A. H. Honkoop *et al.* (1998), H. M. Kuerer *et al.* (1998), I. C. Smith *et al.* (2000) [18].

В России по-прежнему наиболее популярной остается классификация Г. А. Лавниковой. Она была разработана в 1973–1976 годах для гистологической оценки степени повреждения опухоли после облучения и применима к опухолям различной локализации и разных гистологических форм [19]. Все классификации имеют преимущества и недостатки, но самая слабая их сторона – они не являются унифицированными и не позволяют морфологам «разговаривать на одном языке». Кроме того, неполный патоморфоз включает целый спектр морфологических изменений, начиная от почти полного с минимальной остаточной опухолью и до полной резистентности к проведенной терапии, что, очевидно, совершенно различно в прогностическом плане. В связи с этим дихотомичное деление на полный и неполный патоморфоз является весьма упрощенным, а в свете множества исследований, направленных на терапию остаточной опухоли, крайне необходима более четкая прогностическая информация. Специалистами M. D. Anderson Cancer Center W. Symmans *et al.* [19] был предложен унифицированный критерий RCB (Residual Cancer Burden), позволяющий оценивать остаточную опухоль на основании следующих показателей: размера (два показателя с учетом возможной асимметрии опухоли и того, что площадь, занимаемая опухолевыми клетками, может не соответствовать размеру макроскопического опухолевого ложа), клеточности опухоли, наличия рака *in situ*, а также числа и размера пораженных лимфоузлов. Критерий RCB рассчитывается по формуле с помощью калькулятора (Residual Burden Calculator) на сайте M. D. Anderson Cancer Center, где также можно отнести полученный результат к одной из четырех групп (RCB-0 [соответствует полному патоморфозу], -I, -II и -III). Клиническая валидация индекса RCB и оценка его прогностической значимости были осуществлены в когортном исследовании, включившем 382 больных РМЖ стадий T1–3N0–1, получавших НАХТ таксан-антрациклиновыми схемами. Пятилетняя БРВ больных с RCB-0 и RCB-I составила 92 %

(95 % ДИ: 86–96 %) и 94 % (95 % ДИ: 88–97 %) соответственно, в то время как при RCB-II и -III эти показатели были значимо ниже: 80 % (95 % ДИ: 59–82 %) и 58 % (95 % ДИ: 45–81 %). При этом показатель RCB-III являлся фактором неблагоприятного прогноза независимо от статуса РЭ/РП, стадии, достигнутой после НАХТ (ypTN), проведенной адъювантной гормонотерапии. Что самое важное: в многофакторном анализе только класс RCB оставался независимым прогностическим фактором в отношении БРВ (полный патоморфоз vs резидуальная опухоль HR = 2,50; 95 % ДИ: 1,70–3,69; $p < 0,001$), в то время как возраст, стадия, как исходная, так и после проведенной НАХТ (ypTN), степень злокачественности, мультифокальность теряли прогностическую значимость [19].

В 2019 году на конгрессе в Сан-Антонио были представлены результаты мультицентрового анализа, в котором оценены данные около 5 100 пациентов, получавших НАХТ в рамках 12 клинических исследований. В исследовании вновь подтверждена тесная связь индекса RCB с отдаленными результатами при всех подтипах рака молочной железы. У пациентов с ЭР+ HER 2-негативным РМЖ в 11 % случаев отмечен полный патоморфологический ответ, в 11 % – RCB-I, в 53 % – RCB-II и в 25 % – RCB-III. При 10-летнем наблюдении у 19 % пациентов с полным ответом (RCB-0) выявлены рецидив заболевания или смерть по сравнению с 14 % в группе RCB-I, 31 % в группе RCB-II и 48 % в группе RCB-III. В подгруппе пациентов с ЭР+ HER 2+-РМЖ 38 % были классифицированы как имеющие RCB-0, 20 % – как RCB-I, 33 % – RCB-II и 8 % – RCB-III. 10-летняя БРВ составила 91 % (95 % ДИ: 86–97) при полном патоморфологическом ответе, 83 % (95 % ДИ: 75–92) – в группе RCB-I, 64 % (95 % ДИ: 56–73) – в группе RCB-II и 45 % (95 % ДИ: 28–70) – в группе RCB-III. У пациентов с ЭР-HER 2+-РМЖ полный патоморфоз отмечен в 69 %, RCB-I – в 11 %, RCB-II – в 16 %, а RCB-III – в 4 %. 10-летняя БРВ составила 93 % (95 % ДИ: 89–96) при полном патоморфологическом ответе, 85 % (95 % ДИ: 76–96) в группе RCB-I, 63 % (95 % ДИ: 52–75) в группе RCB-II и 60 % (95 % ДИ: 42–86) в группе RCB-III.

Таблица
Бессобытийная выживаемость в зависимости от RCB при различных подтипах РМЖ

Подтип	Отдаленный результат	pCR = RCB0	RCB-I	RCB-II	RCB-III
ТН (N = 1774)	Частота (%)	43%	12%	33%	11%
	5-летняя БСВ (95% ДИ)	91 (88–93)	80 (74–86)	66 (62–70)	28 (22–35)
	10-летняя БСВ (95% ДИ)	86 (81–90)	75 (68–83)	61 (57–66)	25 (19–33)
ЭР- HER2+ (N = 478 / 572)	Частота (%)	69	11	16	4
	5-летняя БСВ (95% ДИ)	94 (91–97)	85 (76–96)	63 (52–75)	60 (42–86)
	10-летняя БСВ (95% ДИ)	93 (89–96)	85 (76–96)	63 (52–75)	60 (42–86)
ЭР+ HER2+ (N = 756 / 858)	Частота (%)	38	20	33	8
	5-летняя БСВ (95% ДИ)	94 (91–97)	91 (85–96)	76 (70–82)	54 (40–71)
	10-летняя БСВ (95% ДИ)	91 (86–97)	83 (75–92)	64 (56–73)	45 (28–70)
ЭР+ HER2– (N = 1957)	Частота (%)	11	11	53	25
	5-летняя БСВ (95% ДИ)	88 (83–93)	91 (86–95)	88 (70–83)	71 (67–76)
	10-летняя БСВ (95% ДИ)	81 (73–91)	86 (80–93)	69 (66–73)	52 (46–59)

У пациентов с ТН РМЖ полный ответ достигнут в 43 % случаев, в 12 % отмечен RCB-I, в 33 % – RCB-II и в 11 % – RCB-III. 10-летняя БСВ составила 86 % (95 % ДИ: 81–90) при полном патоморфологическом ответе, 75 % (95 % ДИ: 68–83) – в группе RCB-I, 61 % (95 % ДИ: 57–66) – в группе RCB-II и всего 25 % (95 % ДИ: 19–33) – в группе RCB-III (см. табл.).

Таким образом, выживаемость больных с RCB-I или near pCR, как этот класс называют в англоязычной литературе, то есть «почти полный ответ», приближается к выживаемости больных с полной регрессией. Учитывая это, больные с RCB-I, вероятно, не нуждаются в дополнительном адъювантном лечении (за исключением гормонотерапии при ЭР+ РМЖ). Совсем другая картина наблюдается при наличии резидуальной опухоли классов RCB-II и III: выживаемость этих больных значимо хуже, чем при RCB0–I, и именно эти больные могут получить максимальный выигрыш при назначении адъювантной терапии.

Заключение

Возможность оценить чувствительность к ХТ *in vivo*, воздействовать, при необходимости, на резидуальную болезнь, тем самым улучшая прогноз больным, является весомым аргументом для перемещения всего объема ХТ на предоперационный этап при неблагоприятных биологических подтипах. Унифицирован-

ная оценка остаточной опухоли после проведенной НАХТ позволяет четко выделить прогностические группы пациентов с различным ответом на лечение и в свою очередь планировать им дополнительную лекарственную терапию. Идущие в настоящее время исследования по терапии резидуальной болезни, вероятно, в будущем позволят максимально индивидуализировать этот подход.

Список литературы

1. Rastogi P., Anderson S., Barry H. D. et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 5, 778–785.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12; 384 (9938): 164–72.
3. Spring L, et al. AASR Annual Meeting 2016, abstr. 1439.
4. Curigliano G., Burnstein H., Weiner E et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 8, 1 August 2017, Pages 1700–1712.
5. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30; 375 (9712): 377–84.
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan; 13 (1): 25–32.
7. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278–2284.
8. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed

by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1; 33(1): 13–21.

9. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr; 19 (4): 497–509.
10. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (Gepar Sixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun; 15 (7): 747–56.
11. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative «Arimidex» compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*, 2006, vol. 106, 2095–2103.
12. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005, vol. 23, 5108–5116.
13. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001, vol. 12, 1527–1532.
14. Toi M., Lee S-J, Lee ES, Ohtani, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04). *SABCS 2015*. Abstract S1–07.
15. NCCN Guidelines, version 2. 2018.
16. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2018.
17. G. Minckwitz, C-S. Huang, Max S, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628.
18. А. А. Лисаева, Я. В. Вишневская, Е. М. Рошин и соавт. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях. Опухоли репродуктивной системы № 4, 2011, 19–23.
19. Symmans W. F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414–22.
20. C. Yau. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis. *SABCS 2019*. Abstract GS5–01.

Для цитирования: Коваленко Е. И., Артамонова Е. В. Неoadъювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни. Медицинский алфавит. 2020 (20): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-30-33>.

For citation: Kovalenko E. I., Artamonova E. V. Neoadjuvant therapy for breast cancer. Value of residual disease. Medical alphabet. 2020 (20): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-30-33>.



Н.Ю. Шагина



И.К. Воротников



С.Б. Поликарпова



Ф.А. Шамилов



В.Ю. Кирсанов



Е.А. Богуш

Тройной негативный рак молочной железы: особенности клинического течения в зависимости от статуса рецепторов андрогена и уровня их экспрессии

Н.Ю. Шагина, аспирантка кафедры онкологии института клинической медицины¹
И.К. Воротников, д.м.н., проф., зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения № 5 (онкомаммология)²

С.Б. Поликарпова, д.м.н., проф. кафедры онкологии института клинической медицины¹
Ф.А. Шамилов, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (онкомаммология)²

В.Ю. Кирсанов, к.м.н., доцент кафедры онкологии института клинической медицины¹
Е.А. Богуш, к.м.н., ассистент кафедры онкологии института клинической медицины¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Triple negative breast cancer: features of clinical course depending on status of androgen receptors and level of its expression

N. Yu. Shagina, I. K. Vortnikov, S. B. Polikarpova, F. A. Shamilov, V. Yu. Kirsanov, E. A. Bogush

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin; Moscow, Russia

Резюме

В работе проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости 85 пациенток с тройным негативным раком молочной железы (ТН РМЖ) в зависимости от рецепторного статуса опухоли, а также в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена у больных АР+ТН РМЖ (58,8%; n = 50). Полученные результаты позволяют предположить прогностическую ценность рецепторов андрогена на поверхности клеток ТН РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рецепторы андрогена.

Summary

In the present work, the indicators of overall and disease-free survival of 85 patients with triple negative breast cancer (TNBC) depending on the receptor status of the tumor, as well as depending on the level of expression of androgen receptors in patients with AR+ TNBC (58.8%; n = 50) were analyzed. The results suggest the prognostic value of androgen receptors on the surface of TNBC's cells.

Key words: breast cancer, triple negative breast cancer, androgen receptors.

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин. Тройной негативный рак молочной железы характеризуется агрессивным течением с высоким риском рецидивирования и возникновения метастазов. По данным различных исследований, *тройной негативный* (ТН) РМЖ составляет от 10–14% [1, 2] до 22–24% [3, 4] всех гистологических вариантов РМЖ. При этом необходимо уточнить, что указанная частота ТН РМЖ во многом зависит от того, каких пороговых значений экспрессии рецепторов эстрогенов придерживаются авторы исследований.

В отличие от других подтипов РМЖ, этот чаще встречается у молодых женщин и женщин пременопаузального периода (до 50 лет) [5, 6].

В связи с этим разработка всех аспектов данной проблемы является чрезвычайно актуальной. Особенностью ТН РМЖ является его выраженная связь с наличием мутации генов *BRCA*, от-

вечающих за репарацию двухцепочечных разрывов ДНК. В большинстве случаев эти мутации являются наследуемыми, но встречаются также соматические мутации *BRCA* в опухолевой ткани [7, 8, 9]. Кроме того, для ТН РМЖ описаны варианты, при которых отсутствует выявляемая мутация генов *BRCA*, но опухоли имеют фенотип, характерный для *BRCA*-ассоциированного рака и обусловленной *BRCA*-мутацией генетической нестабильности [10, 11].

Кроме того, по данным некоторых исследований, при ТН РМЖ отмечается высокая частота мутаций *p53*, определяющих в том числе и геномную нестабильность опухоли [12, 13]. Авторами было установлено, что от экспрессии базальных маркеров напрямую зависят частота проявления местных рецидивов, а также выживаемость больных ТН РМЖ. Поэтому можно сказать, что наличие иммуногистохимических признаков истинного базальноподобного генетического подтипа РМЖ свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе [14].

На сегодняшний день нет единого мнения о роли уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей на развитие РМЖ. Вместе с тем имеется ряд публикаций о наличии AR, определяемых с помощью иммуногистохимического метода, в клетках РМЖ, что говорит о возможности определения данного маркера в рутинной практике [15].

Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования были изучены 113 историй болезни пациенток с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом тройного негативного рака молочной железы, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н. Н. Блохина (г. Москва) с 2008 по 2015 год. Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов андрогена было выполнено в 85 случаях из 113. Средний возраст пациенток с ТНРМЖ составил $54,5 \pm 1,1$ года [28,9–79,2]. Максимальное число наблюдений (37,2%; $n = 42$) покрывало возрастную группу 50–59 лет. Па-стадия заболевания диагностирована в 33,6% случаев ($n = 38$). Преимущественно пациентки получали хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией ($n = 37$; 32,7%) или комплексное лечение (операция с последующим химиолучевым лечением) в 34 случаях (30,0%).

В связи с отсутствием установленных пороговых значений при оценке экспрессии рецепторов андрогенов в раке молочной железы, результаты экспрессии были оценены по схеме Allred, применяемой для рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также по схеме Histologic score (H-score). Учитывалась ядерная экспрессия маркера только в инвазивном компоненте опухоли; цитоплазматическая и мембранная экспрессии рецептора андрогенов не учитывались. При оценке экспрессии по схеме Allred исследуемая популяция пациенток была разделена на две группы: первая группа (AR+) составила 58,8% ($n = 50$), вторая (AR–) – 41,1% ($n = 35$).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10. Использовались корреляционный анализ по Спирмену, тест Манна-Уитни,

Таблица 1
Распределение больных ТН РМЖ в зависимости от морфологических характеристик опухоли и статуса рецепторов андрогена

Морфологический признак	Статус рецепторов андрогена		P
	AR+, абс. значение (%)	AR–, абс. значение (%)	
Средний размер опухолевого узла (см)	$2,8 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,4$	$> 0,05$
Инфильтративный рак (n)	43 (86,0%)	28 (80,0%)	$> 0,05$
Дольковый рак (n)	3 (6,0%)	1 (2,8%)	$> 0,05$
Редкие формы РМЖ (n)	4 (8,0%)	6 (17,1%)	$> 0,05$
I степень злокачественности (n)	2 (4,0%)	–	$> 0,05$
II степень злокачественности (n)	25 (50,0%)	13 (37,1%)	$> 0,05$
III степень злокачественности (n)	18 (36,0%)	21 (60,0%)	0,05
Средний уровень Ki-67 после операции (%)	$44,0 \pm 4,6$	$53,8 \pm 6,3$	$> 0,05$
Лимфоваскулярная инвазия (n)	16 (32,0%)	19 (54,3%)	0,05

методом Каплана-Майера проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах.

Результаты

В исследованной группе пациенток (85 человек) положительная экспрессия рецепторов андрогена встречалась достоверно чаще, в 58,8% ($n = 50$) случаев, отрицательная – в 41,1% ($n = 35$) случаев ($p = 0,05$).

Средний возраст пациенток в исследуемых группах составил $53,5 \pm 2,1$ года в первой группе (AR+) и $56,8 \pm 1,7$ года – во второй (AR–) ($p > 0,05$). В обеих группах преобладала Па-стадия: 32,0% ($n = 16$) в группе с положительной экспрессией рецепторов андрогена и 48,5% ($n = 17$) – в группе AR–. В большинстве наблюдений пациентки обеих групп находились в состоянии менопаузы: 64,0% ($n = 32$) и 74,2% ($n = 26$) ($p > 0,05$).

Как видно из табл. 1, в случаях ТН РМЖ с отрицательной экспрессией AR преобладают III степень злокаче-

ственности опухоли, а также случаи лимфоваскулярной инвазии опухоли. По остальным параметрам статистически значимых различий не было.

Медиана наблюдения за пациентками составила 36,8 месяца [$40,2 \pm 2,4$]. За время наблюдения рецидив заболевания был зарегистрирован с практически одинаковой частотой в обеих группах: у пациенток группы AR– в 14,2% ($n = 5$) случаев, в группе AR+ в 8,0% ($n = 4$) случаев ($p > 0,05$).

Отдаленные метастазы также встречались с практически одинаковой частотой в обеих группах: 26,0% ($n = 13$) в группе AR+ и 20,0% ($n = 7$) в группе AR– ($p > 0,05$).

Клиническое и прогностическое значение уровня экспрессии рецепторов андрогена

Средний балл экспрессии рецепторов андрогена в группе AR+ ($n = 50$) составил $4,36 \pm 0,2$ балла. В зависимости от уровня экспрессии рецепторов пациентки были разделены на две под-

Таблица 2
Распределение больных AR+ ТН РМЖ в зависимости от клинических характеристик заболевания и уровня экспрессии рецепторов андрогена

Клинические признаки	Уровень экспрессии рецепторов андрогена		P
	AR+ (слабоположительный, 1–3 балла), абс. значение (%)	AR+ (высокоположительный, 4–8 баллов), абс. значение (%)	
IIa-стадия	6 (31,5)	10 (32,2)	$> 0,05$
Менопауза	12 (63,1)	20 (64,5)	$> 0,05$
Мутации в гене BRCA1	–	3 (15,7)	$> 0,05$
Средний размер опухолевого узла (см)	$3,2 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,2$	$> 0,05$
Средний размер опухолевого узла по ММГ (см)	$2,4 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2$	0,05
Средний размер опухолевого узла по УЗИ (см)	$2,4 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,2$	0,05
Частота возникновения рецидива	3 (15,7)	1 (3,2)	$> 0,05$
Частота возникновения метастазов	6 (31,5)	7 (22,5)	$> 0,05$

Таблица 3
Распределение больных AP+ ТН РМЖ в зависимости от морфологических характеристик опухоли и уровня экспрессии рецепторов андрогена

Морфологические признаки	Уровень экспрессии рецепторов андрогена		p
	AP+ (слабоположительный, 1–3 балла), абс. значение (%)	AP+ (высокоположительный, 4–8 баллов), абс. значение (%)	
Инфильтративный рак неспецифического типа	18 (94,7)	25 (80,6)	> 0,05
Лимфоваскулярная инвазия	5 (26,3)	11 (35,4)	> 0,05
I степень злокачественности	–	1 (3,2)	> 0,05
II степень злокачественности	11 (57,8)	14 (45,1)	> 0,05
III степень злокачественности	6 (31,5)	13 (41,9)	> 0,05

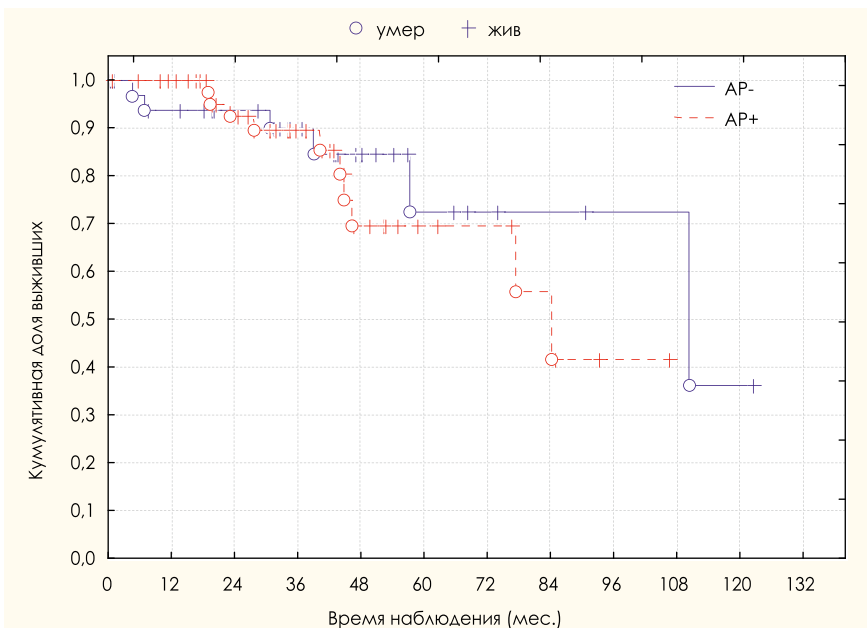


Рисунок 1. Общая выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли.

группы: со слабоположительной экспрессией (1–3 балла согласно методике Allred) – 19 человек (38%) и с высокоположительной экспрессией (4–8 баллов) – 31 человек (62%). Таким образом, при ТН РМЖ опухолей с высокоположительной экспрессией оказалось достоверно больше ($p = 0,05$). Средний балл экспрессии в группе AP+ (1–3 балла) составил $2,74 \pm 0,10$, в группе AP (4–8 баллов) – $5,30 \pm 0,20$, различия статистически достоверны ($p = 0,05$).

При сравнении данных клинического обследования (ММГ и УЗИ) выявлены различия. Средний размер опухолевого узла при проведении маммографии и ультразвукового исследования молочных желез и регионарных зон был больше в группе AP+ (4–8 баллов) – $3,1 \pm 0,2$ см и $2,4 \pm 0,2$ см – в группе AP+ (1–3 балла) ($p = 0,05$). Мутации в гене *BRCA1* были обнаружены только в группе со слабоположительной экспрессией рецепторов андрогена, у 3 (15,7%)

пациенток, в группе AP+ (4–8 баллов) не было ни одного случая обнаружения мутации.

При сравнении исследуемых подгрупп по морфологическим характеристикам опухоли достоверных различий обнаружено не было.

Медиана общей выживаемости пациенток с AP+ ТН РМЖ составила 80,3 месяца, в группе с отрицательной экспрессией – 102 месяца, однако эти различия оказались статистически недостоверными ($p = 0,46$).

Следует отметить, что при сравнении трех- и пятилетней общей выживаемости среди пациенток исследуемых групп статистически достоверных различий получено не было ($p > 0,05$).

Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 64 месяца в группе AP+, что статистически достоверно не отличается от выживаемости пациенток в группе AP–, где медиана не была достигнута ($p = 0,86$). При анализе трех- и пятилетней безрецидивной

выживаемости в двух группах статистически значимых различий также получено не было ($p > 0,05$).

При сравнении показателей общей выживаемости пациенток с AP+ ТН РМЖ, в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена, статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). Показатели трех- и пятилетней общей выживаемости составили $87,1 \pm 8,6$ и $56,0 \pm 19,1$ в группе с низким уровнем экспрессии AP и $91,5 \pm 5,8$ и $76,8 \pm 10,7$ – в группе высокоположительной экспрессии. Однако анализ показателей безрецидивной выживаемости показал, что выше было значение показателя кумулятивной доли выживших при высокоположительном AP+ ТН РМЖ ($p = 0,05$).

Выводы

При ТН РМЖ положительная экспрессия рецепторов андрогена обнаружена в большинстве случаев (58,8%; $n = 50$), реже – отрицательная (41,1%; $n = 35$), при этом преобладала высокоположительная экспрессия AP ($p = 0,05$). Положительная экспрессия AP чаще встречалась в возрастной группе 60–69 лет (57,9%; $n = 11$), опухоли с отрицательной экспрессией преимущественно обнаруживались у пациенток возрастной группы от 70 лет и старше (46,7%; $n = 7$) ($p > 0,05$).

Наибольшее число случаев ТН РМЖ с III степенью злокачественности приходилось на группу AP– и составило 60,0% случаев ($n = 21$) ($p = 0,05$). В группе AP+ III степень злокачественности была зарегистрирована в 38,0% случаев ($n = 19$) и преобладала II степень злокачественности.

Показатели общей и безрецидивной выживаемости, в зависимости от рецепторного статуса опухоли, не имели статистически достоверных отличий.

Показатель безрецидивной выживаемости был достоверно выше в группе AP+ ТН РМЖ с высокоположительной экспрессией ($p = 0,05$).

Заключение

Частота встречаемости AP+ ТН РМЖ, по данным различных авторов, варьирует от 10 до 90% [16, 17]. В ходе нашей работы положительная экспрессия рецепторов андрогена была обнаружена в 58,8% ($n = 50$) случаев.

Наше исследование показало, что среди ТН РМЖ преимущественно встречается инфильтративный рак неспецифического типа, однако опухоль может быть представлена редкими гистологическими формами – слизистой, медуллярной, папиллярной и т.д. При ТН РМЖ достоверно чаще преобладают III степень злокачественности, лимфоваскулярная опухолевая инвазия, высокие показатели индекса Ki-67, что свидетельствует об агрессивном поведении данного подтипа РМЖ. Эти данные не противоречат результатам мировых исследований [18, 19, 20]. Основываясь на результатах, полученных в ходе исследования, можно предположить прогностическую значимость экспрессии рецепторов андрогена, а также рассматривать данный маркер в качестве мишени для гормональной терапии.

Список литературы

1. Карселадзе Д. А. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности). / Д. А. Карселадзе – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. – 2010. – 25 с.
2. Рак молочной железы: пер. с англ. / под ред. У.И. Чен, Э. Уордм. – М.: Рид Эдасвер, 2009. – 205 с.
3. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis / N. M. Tun [et al.] // Clin. Genet. – 2014. – Vol. 85 (1). – P. 43–48.
4. Семиглазов В. В. Рак молочной железы / В. В. Семиглазов, Э. Э. Топузов Под ред. Семиглазова В. Ф. – М.: Медпресс-информ. – 2009. – 172 с.
5. Carey L. Triple negative breast cancer: disease entity or fudge of convenience? / L. Carey [et al.] // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2010 Dec. – Vol. 7, N 12. – P. 683–692.
6. Jönsson G., Staaf J., Vallon-Christersson J., Ringner M., Holm K., Hegardt C., et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. Breast Cancer Res 2010; Vol. 12: p. 42.
7. Поддубная И. В. Морфология тройного негативного рака молочной железы. / И. В. Поддубная, А. И. Карселадзе, Е. Е. Кулевич // Архив патологии 2010. – 72 (2). – С. 8–12.
8. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers / Lips E. H., Mulder L., Oonk A., van der Kolk L. E., Hogervorst F. B., Imholz A. L., Wesseling J., Rodenhuis S., Nederlof P. M. // Br. J. Cancer. – 2013. – Vol. 108, N 10. – P. 2172–2177.
9. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. / Е. М. Аксель // Маммология. – 2006. – № 1. – С. 9–13.
10. Карселадзе Д. А. Морфология тройного негативного рака молочной железы / Д. А. Карселадзе, И. В. Поддубная, А. И. Карселадзе // Арх. патол. – 2010. – Т. 72. – № 2. – С. 8–12.
11. Кит О. И. Частота встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы в зависимости от репродуктивного статуса / О. И. Кит [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2014. – № 5 (19). – С. 24–27.
12. Пак Д. Д. Подтипы рака молочной железы / Д. Д. Пак, Е. А. Рассказова, Т. В. Данилова // Опухоли женской репродуктивной системы. – № 4. – 2012. – С. 13–18.

Для цитирования: Шагина Н. Ю., Воронников И. К., Поликарпова С. Б., Шамилов Ф. А., Кирсанов В. Ю., Богущ Е. А. Тройной негативный рак молочной железы: особенности клинического течения в зависимости от статуса рецепторов андрогена и уровня их экспрессии. Медицинский алфавит. 2020 (20): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-34-37>.

For citation: Shagina N. Yu., Voronnikov I. K., Polikarpova S. B., Shamilo F. A., Kirsanov V. Yu., Bogush E. A. Triple negative breast cancer: features of clinical course depending on status of androgen receptors and level of its expression. Medical alphabet 2020 (20): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-34-37>.

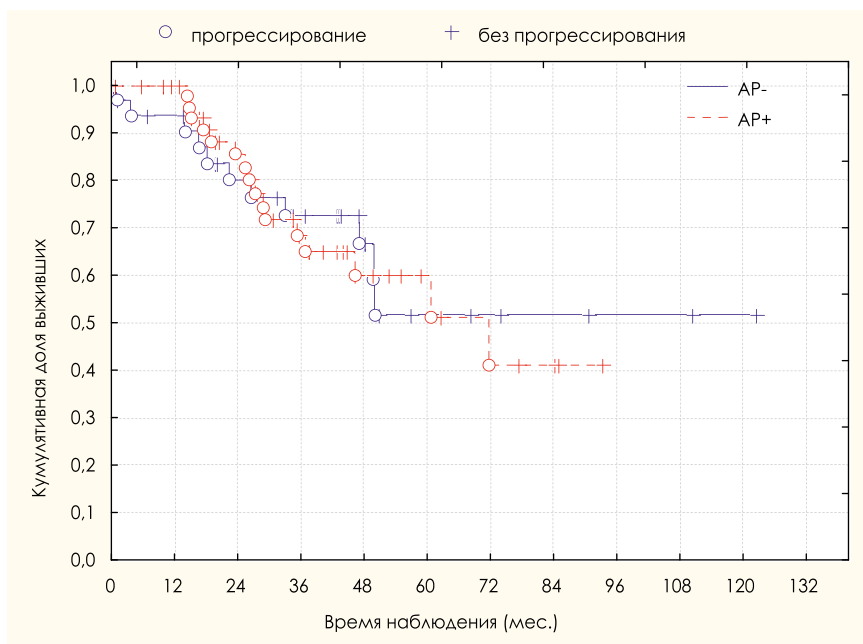


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли.

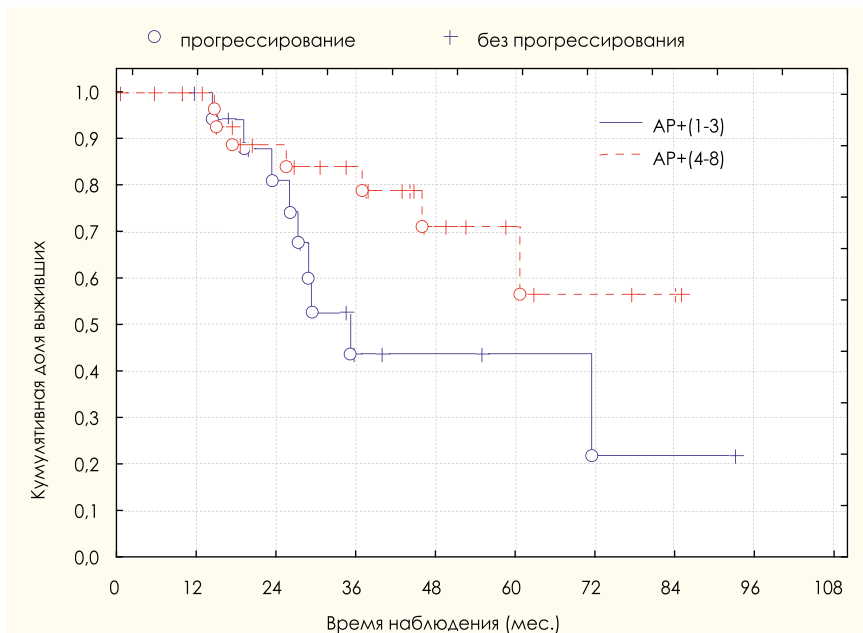


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость пациенток с AP+ ТН РМЖ в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена.

13. Петкау В. В. Возрастные особенности рака молочной железы / В. В. Петкау [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – N 4. – С. 24–26.
14. Тюлядин С. А. Тройной негативный рак молочной железы / С. А. Тюлядин, М. Б. Стенина, М. А. Фролова // Практическая онкология. – 2010. – № 11 (4). – С. 247–252.
15. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2011 Apr. – Vol. 17, N 7. – P. 1867–1874.
16. Shah P. D. The role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer / P. D. Shah, A. Guadalupe, T. A. Traina // Women's Health. – 2013. – Vol. 9, N 4. – P. 351–360.
17. Нефедова Н. А. Клинико-морфологическая характеристика подтипов тройного негативного рака молочной железы / Н. А. Нефедова, Н. В. Данилова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–5. – С. 881–885.
18. Поддубная И. В. Тройной негативный рак молочной железы / И. В. Поддубная, Д. А. Карселадзе // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – № 20 (3). – С. 12–20.
19. Середа Е. Н. Клинико-морфологическая характеристика тройного негативного рака молочной железы / Е. Н. Середа [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 92–93.
20. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? / M. Brys // Med. Sci. Monit. – 2000 Mar-Apr. – Vol. 6, N 2. – P. 433–438.



С.Г. Багрова



В.А. Горбунова



А.А. Маркович



Н.С. Бесова



Е.И. Коваленко



Е.В. Артамонова

Производные нитрозомочевины в лечении больных нейроэндокринными опухолями. Клинический случай успешного лечения больной диссеминированной высококодифференцированной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы с выраженным карциноидным синдромом в четвертой линии терапии

С. Г. Багрова, к.м.н., н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Г. С. Емельянова, ассистент кафедры онкологии ФДПО²

В. А. Горбунова, д.м.н., проф., вед.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

А. А. Коломейцева, к.м.н., зав. дневным стационаром поликлиники³

Н. В. Любимова, д.б.н., проф., в.н.с. лаборатории биохимии¹

А. А. Маркович, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹

Н. С. Бесова, к.м.н., вед.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. И. Коваленко, к.м.н., с.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры^{4,5}

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

³Поликлиника Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

⁴Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁵Кафедра онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», г. Москва

Derivatives of nitrosoureas in treatment of patients with neuroendocrine tumors. Clinical case of successful treatment of patient with disseminated highly differentiated neuroendocrine pancreatic tumor with severe carcinoid syndrome in fourth line of therapy

S. G. Bagrova, G. S. Emelyanova, V. A. Gorbunova, A. A. Kolomeytseva, N. V. Lyubimova, A. A. Markovich, N. S. Besova, E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky; Moscow, Russia

Резюме

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) малочувствительны к химиотерапии. Стандартов лечения больных диссеминированными НЭО во второй и последующих линиях лечения не существует. За рубежом одобрен для применения единственный цитостатик стрептозотоцин. Близким по химической структуре к стрептозотоцину препаратом является отечественное производное нитрозомочевины Араноза. К тому же она обладает более благоприятным профилем токсичности. Араноза активно изучается при высококодифференцированных НЭО. Препарат показал эффективность в четвертой линии лечения больной с метастазами в печень НЭО поджелудочной железы.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, карциноидный синдром, араноза, октреотид.

Summary

Advanced well differentiated neuroendocrine tumors (NET) have poor sensitivity to chemotherapy. Approaches to the second and subsequent lines of treatment have not been developed to date. Aranosa is a derivative of nitrosourea. It is close to streptozotocin in terms of its chemical structure, but it has a more favorable toxicity profile. Aranosa is actively studied in well differentiated NET. The drug was effective in the fourth line of treatment of the patient with NET and liver metastases.

Key words: neuroendocrine tumors, aranosa, carcinoid syndrome, octreotide.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой разнородную группу опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишечной трубки, с наиболее частой локализацией первичного очага в слизистой оболочке бронхов, тонкой и толстой кишке или поджелудочной железе. Показатель заболеваемости значительно увеличился: по последним данным, от 3,00 до 5,25 случая на 100 тысяч человек в год.

Несмотря на то что семейство нейроэндокринных опухолей представляет собой разнородную по локализациям группу, все они имеют общие гистохимические характеристики и иммунореактивность с так называемыми паннейроэндокринными маркерами, включая хромогранин А и синаптофизин. Пролиферативный потенциал определяется при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67.

Пятилетняя выживаемость пациентов с нейроэндокринными панкреатическими опухолями составляет приблизительно 60–100 % для локализованных стадий, 40 % – при местнораспространенном процессе, 25 % – при метастатическом процессе и 80 % – при всех стадиях. При многофакторном анализе такие показатели, как локализация процесса в поджелудочной железе, низкая степень дифференцировки и наличие отдаленных метастазов, относились к отрицательным прогностическим факторам [1].

Диссеминированные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) характеризуются слабой чувствительностью к химиотерапии, и для лечения этих больных в основном применяют биотерапию и таргетные препараты.

Стандарты второй и последующих линий лечения до настоящего времени не разработаны.

Важно отметить тот факт, что в связи с относительной редкостью нейроэндокринных опухолей предпочтительным вариантом помощи этим больным является лечение в мультидисциплинарных центрах с высоким уровнем компетенции. Это связано с улучшением выживаемости пациентов с НЭО. Так, медиана выживаемости

пациентов с метастатическими НЭО тонкой кишки, получавшими лечение в специализированных центрах (Uppsala Center, Швеция; Moffitt Cancer Center, США) более чем в три раза выше, чем медиана выживаемости пациентов с НЭО в базе SEER (США) (рис. 1) [2].

Предпосылки использования Аранозы у больных нейроэндокринными опухолями

Единственным рекомендуемым препаратом лечения НЭО за рубежом является стрептозотин [2-дезоксид-2(3-метил-3-нитрозомочевина)-глюкозамин], который одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения распространенных НЭО поджелудочной железы.

Первые клинические исследования по изучению стрептозотина в 1973 году выявили его высокую противоопухолевую активность при высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы (ВД НЭО ПЖ), показав эффективность у 50 % пациентов [3]. Основными проявлениями токсичности были тошнота, рвота и почечная токсичность.

Следующим этапом клинических исследований было изучение стрептозотина в составе комбинированной химиотерапии.

Режим «стрептозотин + доксорубин» превзошел режим «стрептозотин + 5-фторурацил» (5-ФУ) по объективному ответу, времени до прогрессирования и медиане общей выживаемости. Однако преимущества данного режима сочетались с токсичностью, включавшей тошноту и рвоту, миелосупрессию, антрацилин-индуцированную кардиомиопатию. Комбинация стрептозотина с доксорубином стала стандартом лечения высокодифференцированных НЭО за рубежом [4].

В табл. 1 представлены данные литературы об эффективности лекарственной терапии распространенных ВД НЭО.

Необходимо обратить внимание, что высокая частота ответа в ранних исследованиях является результатом использования нестандартных критериев оценки ответа (учет клинического ответа, биохимического ответа и ответа со стороны размеров печени). По данным современных исследований, частота объективного ответа при использовании режимов на основе стрептозотина (стрептозотин + 5-ФУ + доксорубин) не превышает 39 % (оценка по шкале RECIST) с продолжительностью ремиссии 9,3 месяца [10]. В Российской Федерации стрептозотин не зарегистрирован и не применяется.

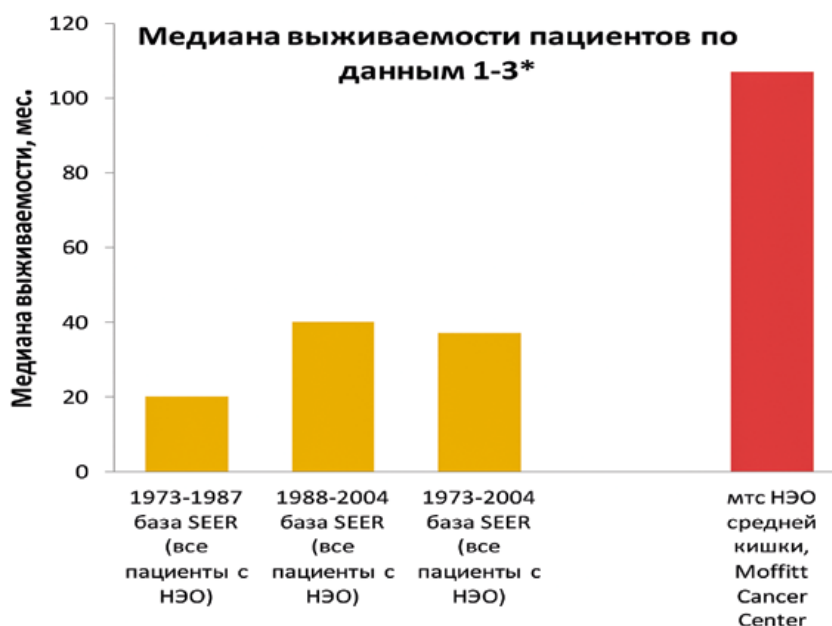


Рисунок 1. Выживаемость пациентов с НЭО тонкой кишки, получавших лечение в специализированных центрах и условиях общей практики.

Таблица 1
Химиотерапия на основе стрептозотоцина
при высокодифференцированных гастроэнтеропанкреатических НЭО

Ссылка	Тип опухоли	Режим	Количество пациентов	Объективный ответ, %	Длительность ответа, мес.
L. Broder, 1973 [3]	–	СТЗ	52	42	–
C.G. Moertel, 1992 [4]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + 5-ФУ СТЗ + Дох	33 36	45 69	14,0 18,0
C.G. Moertel, 1980 [5]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ СТЗ + 5-ФУ	42 42	36 63	17,0 17,0
Engrstom, 1984 [6]	Карциноидные опухоли	СТЗ + 5-ФУ	80	22	7,8
P. Cheng, 1999 [7]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + Дох	16	6	18,0
B. Eriksson, 1990 [8]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + Дох	25	36	22,0
T. Delaunoit, 2008 [9]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + Дох	45	36	20,0
M. Kouvaraki, 2004 [10]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + Дох + 5-ФУ	84	39	9,3

Близким по химической структуре к стрептозотоцину препаратом с более благоприятным профилем токсичности является углеводное производное нитрозомочевины Араноза [3-(а-L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина], которая также является сахаросодержащим производным. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации для лечения меланомы.

Наибольший опыт использования отечественного препарата Араноза в лечении нейроэндокринных опухолей различных локализаций накоплен в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина (г. Москва). Араноза изучалась в монорежиме и в различных комбинациях в 1–4-й линиях терапии у больных НЭО различных локализаций. Препарат продемонстрировал одинаковую эффективность в монотерапии и в различных комбинациях; кроме того, получены сопоставимые с зарубежными данными результаты эффективности. (табл. 2) [12].

Кроме того, получена достоверная разница в выживаемости без прогрессирования: медиана времени без про-

грессирования составила 15,2 месяца при НЭО поджелудочной железы и 18,4 месяца при непанкреатических НЭО.

Приводим *пример применения Аранозы в сочетании с аналогами соматостатина* у больной с диссеминированной НЭО поджелудочной железы и массивным поражением печени с длительным анамнезом лекарственного лечения.

Пациентка Л., 1975 года рождения, обратилась в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина (г. Москва) в октябре 2017 года.

Предшествующее лечение получала в Ростовском НИИ онкологии. В январе 2017 года появились симптомы карциноидного синдрома: отечность и покраснение лица, шеи, груди, молочных желез, нижних конечностей до средней трети бедра, эпизоды приливов, дискомфорт в животе, частый жидкий стул. Обратилась к врачу, выявлен отек поджелудочной железы, по данным УЗИ, больная длительно получала лечение по поводу панкреатита без эффекта. При дообследовании установлен диагноз нейроэндокринной опухоли

поджелудочной железы с множественными метастазами в печени.

Получила три введения октреотида по 20 мг на фоне приема капецитабина. Отмечено прогрессирование заболевания. Октреотид был отменен.

Начата химиотерапия этопозидом и цисплатином. Проведено три курса, также без эффекта.

Далее в качестве третьей линии назначены доксорубин и 5-фторурацил. Получила два курса, на фоне чего отмечены рост очагов в печени и нарастание явлений карциноидного синдрома.

Обратилась в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина.

При поступлении в отделение химиотерапии 30.10.2017 обращали на себя внимание выраженные проявления карциноидного синдрома: гиперемия и синюшность кожных покровов, в большей степени лица и шеи, выраженные отеки лица, мягких тканей передней брюшной стенки, молочных желез, отеки ног (рис. 2). Предъявляла жалобы на частый жидкий стул до 5–6 раз в сутки, потливость, тахикардию до 100–110 уд./с, гипертермию до 37,4 °С.

Таблица 2
Отдаленные результаты применения аранозы и комбинаций на ее основе при лечении НЭО различных локализаций

Параметры	Араноза (n = 36)	Араноза + Капецитабин (n = 30)	Араноза + Темозоломид (n = 25)	Араноза + Доксорубин (n = 31)	p
Длительность ответа, мес.	19,8	22,5	22,1	19,4	0,506
Длительность стабилизации, мес.	15,6	15,5	18,7	14,2	0,910
Медиана ВБП, мес.	15,3	15,8	15,8	15,3	0,791
Время до ответа, мес.	3,7	4,9	4,9	2,6	–

МРТ 29.09.2017. Печень резко увеличена. КВР – 27 см, структура неоднородная. В обеих долях множественные метастазы, сливающиеся в конгломераты: в правой доле – $11,0 \times 5,7$ см; в левой – $11,0 \times 7,7$ см. Холедох сужен до 0,4 см, окружен метастазами. В хвосте поджелудочной железы объемное образование $5,9 \times 5,8 \times 7,3$ см с массивным экстраорганным ростом: прорастание в селезенку, левый надпочечник, верхний полюс левой почки, инфильтрация парапанкреатической клетчатки. Перифокально определяются множественные метастатические узлы до 2,2 см. Небольшой асцит.

Иммуногистохимическое исследование: нейроэндокринная опухоль. Клетки экспрессируют панцитокератин, СД16, хромогранин, синаптофизин. Ki-67 – 10–15%.

Лабораторные исследования 30.10.2017. Хромогранин А – более 36000,0 нг/мл. Соматостатин – 477 пг/мл; НСЕ – 127 нг/мл, серотонин – 42,1 нг/мл.

Сразу при поступлении в стационар больной введен Октреотид-лонг 40 мг внутримышечно. В связи с выраженностью карциноидного синдрома добавлен Октреотид короткого действия по 100 мкг три раза в день подкожно. Применение Октреотида-лонг продолжено ежемесячно.

С 01.11.2017 больной проведен первый курс четвертой линии ХТ аранозой по 500 мг/м² внутривенно струйно на 5%-ной глюкозе с первого по третий день.

При повторном поступлении через 3 недели отмечено исчезновение отеков (потеря веса 8 кг), гипертермии, отсутствие диареи. Сохранялась умеренная гиперемия лица и груди.

После трех циклов лечения (Араноза + октреотид) зарегистрирована частичная регрессия. Явления карциноидного синдрома полностью купированы (рис. 3).

МРТ 25.12.2017. Печень увеличена, КВР – 22 см. Сохраняется поражение обеих долей. Контрольные очаги: в правой доле – $4,7 \times 5,7$ см, в левой –



Рисунок 2. Вид больной до начала лечения.



Рисунок 3. Вид больной после трех курсов лечения.

$12,0 \times 7,6$ см. Холедох – 6 мм. Образование в хвосте поджелудочной железы – $4,1 \times 4,5 \times 4,6$ см, также сохраняется массивный экстраорганный рост. Асцита нет.

Также отмечено снижение лабораторных показателей: после двух курсов уровень хромогранина А составил 4091,6 нг/мл; соматостатина – 164 пг/мл; уровень 5-оксииндолилуксусной кислоты в суточной моче – 25 мкмоль в сутки; серотонина – 43,9 нг/мл. После пяти курсов уровень хромогранина А равен 1483,2 нг/мл, серотонина – 46,1 нг/мл.

Лечение переносила без каких-либо осложнений. До 15.03.2018 проведено семь курсов лечения. Достигнутая клинко-рентгенологическая ремиссия сохранялась в течение 5,5 месяца.

Заключение

Данный клинический опыт показывает эффективность лечения с использованием комбинации цитостатика Араноза и аналогов соматостатина при НЭО поджелудочной железы у многократно предлеченной больной даже в качестве четвертой линии лечения при благоприятном профиле токсичности.

Список литературы

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohay C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after (carcinoid): epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20; 26 (18): 3063–72. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.

2. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Hassan MM, Strosberg JR, Krenning EP, Kocha W, Woltering EA, Maples WJ. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus); North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). *Pancreas*. 2010 Aug; 39 (6): 784–98. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ec1380.
3. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med*. 1973 Jul; 79 (1): 108–18.
4. Moertel CG, Lefkopoulou M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20; 326 (8): 519–23.
5. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1980 Nov 20; 303 (21): 1189–94.
6. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO Jr. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol*. 1984 Nov; 2 (11): 1255–9.
7. Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer*. 1999 Sep 15; 86 (6): 944–8.
8. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, Lörelus LE, Magnusson A, Lundqvist G, Skogseid B, Wide L, Wilander E, Oberg K. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med*. 1990 Aug; 228 (2): 103–13.
9. Delaunoy T, Neczyporenko F, Rubin J, Erlichman C, Hobday TJ. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol*. 2008 Feb; 103 (2): 475–83; quiz 484. Epub 2007 Nov 19. Review.
10. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1; 22 (23): 4762–71. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1; 23 (1): 248.
11. Горбунова В.А., Манзюк Л.В., Орел Н.Ф. и др. Араноза – новый отечественный противоопухолевый препарат. *Вопросы онкологии*. 2001. № 6. С. 672–675.
12. С.А. Полозкова, В.А. Горбунова, В.В. Делекторская, Н.Ф. Орел, Н.Н. Козлов, А.Е. Кузьминов, А.А. Маркович, А.С. Одинцова, Г.С. Емельянова. Факторы прогноза эффективности терапии нейроэндокринных новообразований режимами на основе аранозы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017. 1, том 16. С. 38–46.

Для цитирования: Багрова С.Г., Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Коломейцева А.А., Любимова Н.В., Маркович А.А., Бесова Н.С., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Производные нитрозомочевины в лечении больных нейроэндокринными опухолями. Клинический случай успешного лечения больной диссеминированной высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы с выраженным карциноидным синдромом в четвертой линии терапии. *Медицинский алфавит*. 2020 (20): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-38-41>.

For citation: Bagrova S.G., Emelyanova G.S., Gorbunova V.A., Kolomeitseva A.A., Lyubimova N.V., Markovich A.A., Besova N.S., Kovalenko E.I., Artamonova E.V. Derivatives of nitrosoureas in treatment of patients with neuroendocrine tumors. Clinical case of successful treatment of patient with disseminated highly differentiated neuroendocrine pancreatic tumor with severe carcinoid syndrome in fourth line of therapy. *Medical alphabet*. 2020 (20): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-38-41>.



С.М. Каспшик



М.Б. Долгушин



Е.В. Артамонова



А.А. Маркович



А.Д. Рыжков



Г.С. Емельянова



М.Е. Билик

Клиническое применение сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с препаратом ^{99m}Tc -Тектротид у пациентов с нейроэндокринными опухолями

С.М. Каспшик, аспирант, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии¹

М.Б. Долгушин, д.м.н., проф. РАН, проф. кафедры⁵, рук. отдела радиоизотопной диагностики и терапии, зав. отделением – врач-радиолог позитронной эмиссионной томографии – и.о. зав. лабораторией – врача радиолога лаборатории радиоизотопной диагностики¹

Е.В. Артамонова, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹, проф. кафедры^{3,4}

А.А. Маркович, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹

А.Д. Рыжков, д.м.н., в.н.с. лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии¹

Г.С. Емельянова, ассистент кафедры онкологии ФДПО²

М.Е. Билик, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

³Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁴Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», г. Москва

⁵Кафедра рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Clinical utility of scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc -Tectrotyd in patients with neuroendocrine tumors

S.M. Kaspshik, M.B. Dolgushin, E.V. Artamonova, A.A. Markovich, A.D. Ryzhkov, G.S. Emelyanova, M.E. Bilik
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education; Moscow, Russia

Резюме

Статья посвящена инновационному методу сцинтиграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом. Это новый альтернативный и более доступный метод диагностики, позволяющий определять рецепторный статус опухоли, оценить распространенность опухолевого процесса и эффективность проведенного лечения. Данное исследование также может быть первым шагом к планированию радионуклидной терапии пациентов с нейроэндокринными опухолями. В статье представлены методика проведения исследования, интерпретация результатов на отдельных примерах и тераностический подход.

Ключевые слова: онкология, ядерная медицина, нейроэндокринные опухоли, сцинтиграфия, тераностика.

Summary

This article describes a new affordable diagnostic method of neuroendocrine tumors, shows the basic information on its conduction and interpretation of the results. Scintigraphy of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc -Tectrotyd is a new alternative and more affordable diagnostic method that allows you to determine tumor receptor status, assess the prevalence of the tumor process and plan therapy. This study may also be the first step in planning radionuclide therapy for patients with neuroendocrine tumors. Also there is a short review on teranostics.

Key words: oncology, nuclear medicine, neuroendocrine tumors, scintigraphy, teranostics.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки. Они могут быть функционирующими и нефункционирующими в зависимости от наличия или отсутствия продукции гормонов

и пептидов. На один миллион человек встречается примерно 40–50 случаев [1]. НЭО – это примерно от 2 до 4% злокачественных новообразований у взрослых с невыявленным первичным очагом. [2, 3]. Обнаружение первичной опухоли у пациентов с НЭО крайне важно в определении

тактики их лечения. Проведенные исследования доказали, что удаление первичного очага улучшает качество жизни и общую выживаемость пациентов с НЭО даже в случае метастатического поражения [4, 5].

Во многих нейроэндокринных опухолях обнаруживается высокая экспрессия рецепторов соматостатина, особенно подтипов SSTR2, SSTR3 и SSTR5. Указанная особенность позволила разработать аналоги данного гормона как для лечения, так и для диагностики НЭО [6, 7]. Первое диагностическое исследование с радиомеченым пептидом у человека было опубликовано в 1989 году Krenning и др. Это был меченый ^{123}I аналог соматостатина. Долгое время «золотым стандартом» диагностики являлась скинтиграфия с ^{111}In -Октреотидом [8]. Но с развитием таких технологий, как ПЭТ – КТ, и появлением новых меченых ^{68}Ga аналогов соматостатина (DOTA-конъюгат) появилась возможность более качественной диагностики благодаря наиболее высокой разрешающей способности аппаратов ПЭТ – КТ перед стандартной скинтиграфией. Чувствительность метода ПЭТ – КТ с DOTA-конъюгатами, по данным литературы, может достигать 90 % [9]. Высокая стоимость и относительно низкая доступность данного метода не позволяют применять его ко всем нуждающимся пациентам. А потребность в диагностике НЭО с каждым годом растет. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), за последние 30 лет заболеваемость НЭО увеличилась почти на 500 % [12]. Необходимо отметить, что с 2019 года в России появился одобренный препарат для скинтиграфии нейроэндокринных опухолей $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd, Polatom). Этот радиофармпрепарат имеет высокую афинность к рецепторам второго подтипа и низкую – третьего и пятого. Оптимальные параметры биодистрибуции меченого $^{99\text{m}}\text{Tc}$ аналога соматостатина, менее интенсивное физиологическое накопление в печени и, соответственно, более низкое радиационное воздействие, а также возможность проведения исследования в рамках одного дня яв-

ляются большими преимуществами в сравнении с применяемым ранее ^{111}In -пентреотидом [10, 11].

Применение гибридного метода ОФЭКТ/КТ позволяет улучшить качество изображения, оценить анатомическую локализацию, морфологические характеристики скинтиграфически «горячих» очагов и позволяет провести дифференциальный диагноз в особо сложных локализациях, уменьшая количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов, таким образом значимо повышая чувствительность и специфичность метода.

Проведение исследования, с технической точки зрения, несложно. Требуется только три элемента: набор для приготовления радиофармацевтического препарата Тектротид, генератор $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и гамма-камера. Препарат $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид

вводят внутривенно однократно. РФЛП быстро выводится из крови, и уже через 10 минут накопление данного препарата наблюдается в основных органах, то есть печени, селезенке и почках, а также в опухолях, экспрессирующих рецепторы соматостатина. Сканирование желательно проводить в течение первых часов или через 3–4 часа после внутривенного введения препарата. Изображения, полученные через 1–2 часа, могут быть полезны для сравнения с изображениями, полученными через 4 часа, для оценки активности очагов (особенно при их локализации в брюшной полости). Рекомендуется проводить исследование в режиме «все тело» и дополнять его ОФЭКТ (при наличии гибридного аппарата ОФЭКТ/КТ) грудной клетки и брюшной полости.

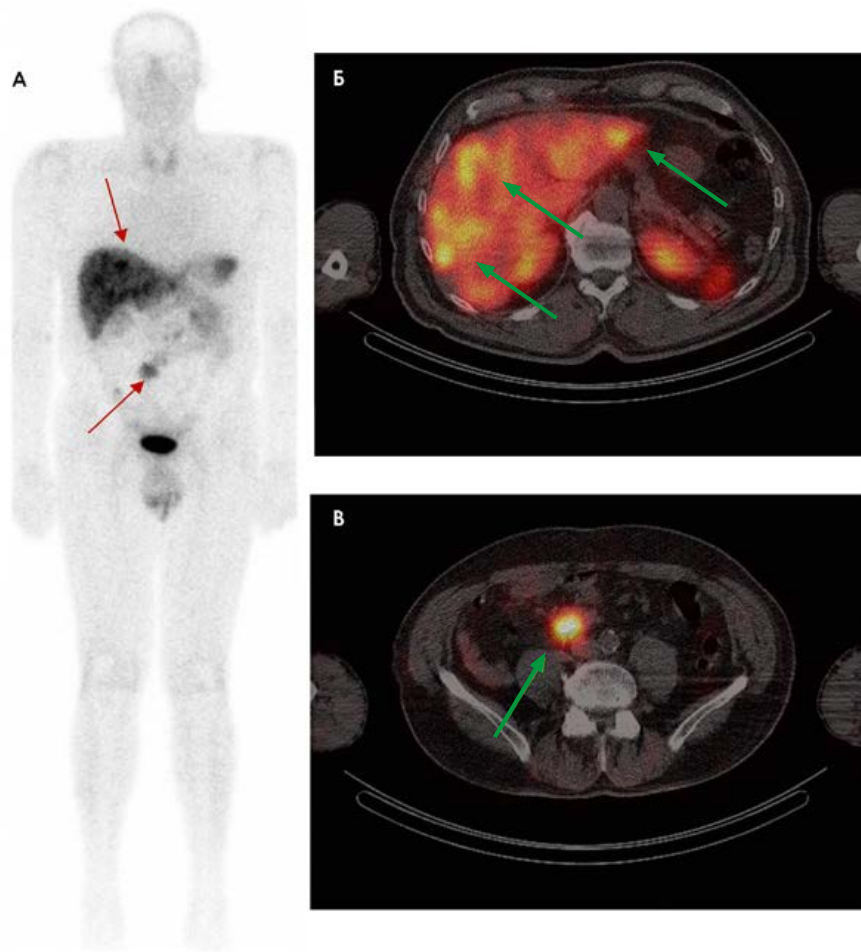


Рисунок 1. Пациент X. Метастазы в печени из НПО. А – скинтиграфия в режиме «все тело» с препаратом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид, фронтальная проекция. Определяются множественные очаги патологической гиперфиксации РФЛП в проекции печени и брюшной полости (красные стрелки). Б – аксиальный срез в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Отмечаются множественные очаги накопления РФЛП в метастазах в печени (зеленые стрелки). В – аксиальный срез в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Выявляется узловое образование, которое тесно прилежит к петлям тонкой кишки и активно накапливает РФЛП – вероятнее всего, первичный очаг (зеленая стрелка).

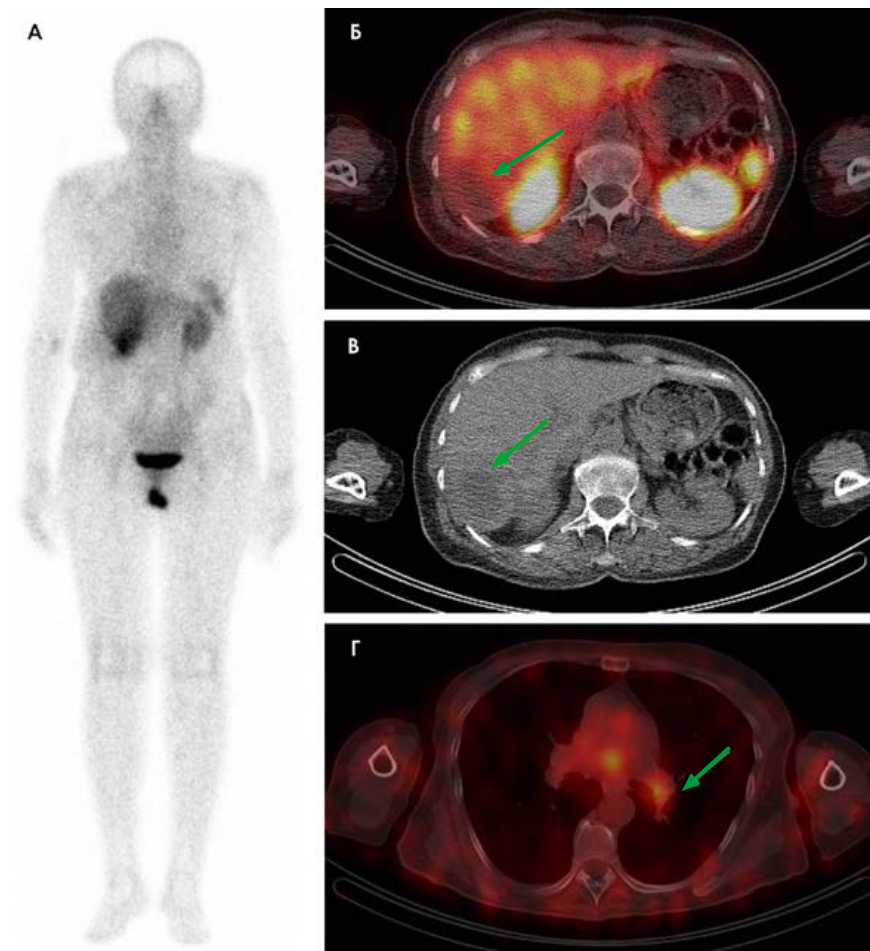


Рисунок 2. Пациент К. С34.8. Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций. НЭО левого легкого, метастазы в лимфоузлах средостения, подмышечные лимфоузлы, состояние после хирургического лечения в 2016 году. В процессе лекарственной терапии. Метастазы в печень. В процессе биотерапии, таргетной терапии. Стабилизация. А – скintiграфия в режиме «все тело» с препаратом ^{99m}Tc -Тектротид, фронтальная проекция. При планарной скintiграфии явных очагов патологического накопления РФЛП не выявлено. Б – аксиальный срез в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Определяется дефект накопления в правой доле печени (зеленая стрелка). В – аксиальный срез КТ. Очаг некроза, соответствующий дефекту накопления при ОФЭКТ/КТ (последствия проведенной лучевой терапии) (зеленая стрелка). Г – аксиальный срез в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Узловое образование в корне левого легкого, сужающее просвет бронха и накапливающее РФЛП (зеленая стрелка).

Максимальные значения опухоли и фона наблюдаются через 4 часа, а опухолевые поражения могут быть визуализированы даже через 24 часа.

Пациентам желательно за 1–2 дня до исследования соблюдать жидкую диету, также может быть рекомендовано применение слабительных средств за день до исследования для минимизации накопления РФЛП в петлях кишечника и получения оптимальных по качеству изображений брюшной полости (особенно если подозревается кишечная локализация опухоли). Эти рекомендации даны на основании того, что толстый кишечник может в норме накапливать препарат и затруднять диагностику. По нашему опыту, накопление в нейроэндокринной опухоли всегда

выше фонового. Пациентам может быть рекомендовано проведение исследования за несколько дней до следующего введения лекарственного октреотида, если такое лечение уже применяется у данного пациента. Необходимость полной отмены лекарственной терапии перед проведением исследования дискуссионна. По небольшому опыту, накопленному в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина, можно заключить, что лечение не мешает проведению исследования. Возможно, это связано с тем, что диагностический, меченый октреотид поступает в организм посредством внутривенного введения, а лекарственный (в случае применения пролонгированных форм) – из мышечного депо.

Требуют особого внимания пациенты с инсулиномами и нарушенной толерантностью к глюкозе. Так, после введения ^{99m}Tc -Тектротид может наблюдаться ингибирование гормонов гипер- и гипогликемии аналогами соматостатина, что способно спровоцировать значительные колебания уровня глюкозы крови. Таким пациентам может быть рекомендован более частый контроль гликемии после введения препарата. Так как выведение препарата в основном осуществляется почками, с целью уменьшения лучевой нагрузки пациенту в день исследования желательно употреблять как можно больше жидкости, а в первые часы после введения (препарата) как можно чаще осуществлять мочеиспускание.

Преимущество скintiграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом в том, что без инвазивного вмешательства можно дать ответы на многие интересующие онколога вопросы. Данный метод подходит для поиска первичного очага, оценки распространенности процесса и определения дальнейшей тактики лечения (рис. 1). Таким образом, используя данный метод в качестве скринингового, мы получаем хорошую отправную точку для начала лечения и дальнейшего динамического наблюдения пациентов с НЭО.

В случаях, когда пациент уже длительное время находится на лечении и отсутствует стартовая скintiграфия, все равно существует возможность оценки динамики процесса и рецепторного статуса опухоли (рис. 2).

Также *пациент К.* является наглядным примером того, почему важно проводить досмотр в режиме ОФЭКТ/КТ. На данной иллюстрации представлено, что при различных видах лечения, в данном случае лучевой терапии на метастатический очаг в печени, может быть получена нестандартная скintiграфическая картина. Также возможны случаи, когда при ОФЭКТ визуализируются патологические очаги, при которых на КТ-срезах не будут определяться структурные изменения. В решении этого может помочь проведение исследования дополнительно с контрастным усилением, но нужно помнить, что это сопряжено с дополнительными

рисками для пациента. Поэтому при наличии дополнительных данных, таких как уже проведенные МРТ, КТ или УЗИ, можно провести попытку «когнитивного» или ручного совмещения (Fusion) исследований с ОФЭКТ.

Еще одно из преимуществ данного исследования – это возможность планирования пептид-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ). Тераностика – одно из активно развивающихся направлений. Нейроэндокринные опухоли являются уникальной в этом плане моделью. Смысл в том, что один и тот же туморотропный вектор метится последовательно диагностическим, а затем терапевтическим радионуклидом. То есть вначале проводится скитиграфия с ^{99m}Tc -Тектотидом и обязательно ОФЭКТ/КТ, а затем – терапия с ^{90}Y -ДОТАТОС/ДОТАТАТЕ. При наличии специального программного обеспечения есть возможность планирования лечения, оценки эффекта ПРРТ и более точной дозиметрии.

Таким образом, скитиграфия с ^{99m}Tc -Тектотидом имеет все шансы стать доступным скринговым методом нейроэндокринных опухолей. В режиме одного исследования, без инвазивного вмешательства, врач получает подробную информацию о состоянии пациента. А именно: данные о рецепторном статусе опухоли, распространенности процесса и, соответственно, возможности назначения биотерапии и (или) оценки эффекта уже проведенного лечения. В ближайшем будущем этот метод может создать основу для пептид-рецепторной терапии (тераностики).

Список литературы

1. Plöcker U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) *Neuroendocrinology*. 2004; 80: 394–424.
2. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebthah R, Komminoth P, Kos-Kudla B, de Herder WW, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009; 90: 220–6.

3. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev*. 2011; 30 (Suppl 1): 3–7.
4. Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR, Dale D, Gallinger S, Moore MJ, et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: A decade of experience at the princess margaret hospital. *Am J Clin Oncol*. 2008; 31: 64–70.
5. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 2094–103.
6. Granberg D, Sundin A, Janson ET et al. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59: 793–799.
7. Srirajkanthan R, Kayani I, Quigley AM et al. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010; 51: 875–882.
8. Emilio Bombardieri, Valentina Ambrosini, Cumali Aktolun, Richard P. Baum, Angelica Bishof-Delaloye, Silvana Del Vecchio, Lorenzo Maffioli, Luc Mortelmans, Wim Oyen, Giovanna Pepe, Arturo Chiti ^{111}In -pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging.
9. Babak Fallahi, Reyhaneh Manafi-Farid, Mohammad Eftekhari, Armaghan Fard-Esfahani, Alireza Emami-Ardekani, Parham Geramifar, Mehdi Akhlaghi, Amir Pejman Hashemi Taheri, and Davood Beiki. Diagnostic Efficiency of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT as Compared to ^{99m}Tc -Octreotide SPECT/CT and Conventional Morphologic Modalities in Neuroendocrine Tumors.
10. Haslerud T. SPECT-CT in neuroendocrine tumors. In: *Clinical Application of SPECT-CT*. Ahmadzadehfar H, Biersack HJ (eds). Springer-Verlag Heidelberg, New York, London 2014; 87–110.
11. Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJM. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. In: *Neuroendocrine Tumors: A Multidisciplinary Approach*. Papotti M, de Herder WW (eds). Front Horm Res. Basel, Karger 2015; 44: 73–87.
12. Massimo Carlini Abdominal Neuroendocrine Tumors. DOI: 10.1007/978-88-470-3995-1.

Для цитирования: Каспшик С.М., Долгушин М.Б., Артамонова Е.В., Маркович А.А., Рыжков А.Д., Емельянова Г.С., Билик М.Е. Клиническое применение скитиграфии и ОФЭКТ/КТ с препаратом ^{99m}Tc -Тектотид у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Медицинский алфавит. 2020 (20): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-42-45>.

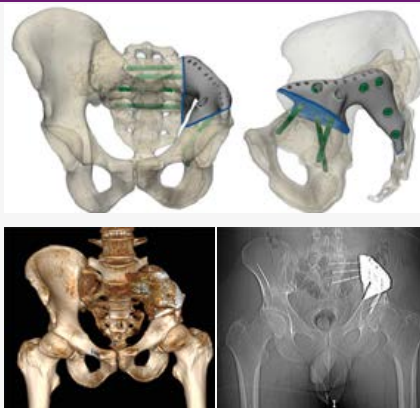
For citation: Kaspshik S.M., Dolgushin M.B., Artamonova E.V., Markovich A.A., Ryzhkov A.D., Emelyanova G.S., Bilik M.E. Clinical utility of scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc -Tectrotyd in patients with neuroendocrine tumors. Medical alphabet. 2020 (20): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-42-45>.

3D-эндопротезирование и хирургия: как в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова ставят пациентов на ноги

В НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова пациенту с остеосаркомой выполнили сложнейшую операцию по резекции костей таза и крестца с их заменой 3D-печатным имплантом. Врачи сохранили тазобедренный сустав и сосудисто-нервные структуры, что позволило пациенту самостоятельно ходить уже на четвертые сутки после вмешательства.

В январе 2019 года у 30-летнего Рафаэля, механика из Санкт-Петербурга, появились боли в бедре. Некоторое время мужчина лечился у невролога по месту жительства. Выполненная в рамках обследования магнитно-резонансная томография выявила у него новообразование костей таза. Диагноз «фибробластическая остеосаркома крыла левой подвздошной кости» был поставлен ему в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова в июне 2019 года.

Рафаэль прошел несколько циклов полихимиотерапии, что позволило добиться стабилизации состояния. Одновременно с проведением химиотерапевтического лечения началось проектирование индивидуального эндопротеза с использованием 3D-принтинговых технологий. Из-за нестандартной резекции на этапе предоперационного планирования сначала был создан макет таза и эндопротеза. Затем методом послойного



лазерного плавления титанового порошка на 3D-принтере в петербургской компании «Остконнект» был изготовлен имплант.

В конце марта 2020 года была выполнена сложнейшая операция по резекции левой подвздошной кости и крестца с одномоментным протезированием индивидуальным 3D-принтинговым эндопротезом.

Вмешательство выполнил Георгий Иванович Гафтон, д.м.н., руководитель научного отделения общей онкологии и урологии НМИЦ. Операция длилась пять часов, пациенту удалось сохранить тазобедренный сустав и сосудисто-нервные структуры.



«Нам удалось решить сложную задачу, ведь протезирование тазового кольца – это травматичная операция, после которой пациент обычно восстанавливается длительное время. Благодаря тому, что вмешательство выполнено максимально щадяще, пациент уже на четвертые сутки стал передвигаться с помощью костылей», – прокомментировал Г. И. Гафтон.

В настоящее время пациент находится в стационаре, где проходит реабилитацию – с ним проводят комплекс занятий лечебной физкультурой. Далее запланировано проведение послеоперационной химиотерапии.

Источник: НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова.



С. С. Артемьев



З.А.-Г. Раджабова



Р. А. Нажмуудинов



М. А. Котов



Е. В. Артемьева

Результаты лечения пациентов с местнораспространенным раком оротофарингеальной области

С. С. Артемьев, врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи¹

З.А.-Г. Раджабова, к.м.н., врач-онколог, зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи¹

Р. А. Нажмуудинов, к.м.н., врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи¹

М. А. Котов, врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи¹

Е. В. Артемьева, врач-онколог отделения биотерапии¹

М. А. Раджабова, студентка²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

Results of treatment of patients with locally advanced oropharyngeal cancer

S. S. Artemiev, Z. A.-G. Radzhabova, R. A. Nazhmudinov, M. A. Kotov, E. V. Artemieva, M. A. Radzhabova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, Military Medical Academy n.a.

S. M. Kirov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В данной статье представлены непосредственные результаты лечения пациентов с местнораспространенным раком оротофарингеальной области с использованием новой методики пункционной криодеструкции и стандартного хирургического лечения. Оценены общая и однолетняя безрецидивная выживаемость больных местнораспространенным раком оротофарингеальной области. Проведен анализ данных прогрессирования заболевания в основной и в контрольной группах.

Ключевые слова: заморозка, криохирургия, опухоли полости рта.

Summary

This article presents the immediate results of the treatment of patients with locally advanced cancer of the oropharyngeal region, using the new puncture cryodestruction technique and standard surgical treatment. The overall and one-year disease-free survival rates of patients with locally advanced cancer of the oropharyngeal region were evaluated. The analysis of disease progression data in the main and in the control groups was carried out.

Key words: cooling, cryosurgery, freezing, oral tumors.

Введение

Проблема лечения рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки еще далека от решения. Анатомо-функциональные особенности строения челюстно-лицевой области, склонность злокачественных новообразований этой локализации к быстрому инфильтративному росту, быстрое метастазирование в лимфатические узлы шеи вызывают тяжелое течение заболевания и создают

значительные трудности при лечении [А. И. Пачес и др., 1988].

Опухоли головы и шеи составляют до 20% в структуре онкологической заболеваемости в РФ, до 3,5% из них – опухоли оротофарингеальной зоны [М. И. Давыдов и др., 2011]. Хотя опухоли этой локализации доступны визуальному осмотру, большое количество больных обращаются за медицинской помощью, когда процесс классифицируется III–IV стадией. В таких случаях показано выполнение расширенно-комбинированных операций, травматичность которых и частота жизнеугрожающих послеоперационных осложнений весьма высоки [В. И. Чиссов и др., 2012; А. И. Пачес, 2000].

В связи с этим лечение опухолей оротофарингеальной зоны является одной из сложных проблем современной онкологии. Не определена единая тактика их лечения. В клинической практике применяют разные методики хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией, химиотерапией в разных комбинациях [В. Л. Любаев и др., 2004]. В связи с этим важна разработка новых эффективных, малоинвазивных, органосохранных и безопасных схем лечения.

Хирургическому лечению опухолей оротофарингеальной зоны отводится наибольшее значение, однако проведение радикального хирургического лечения приводит к значительному снижению качества жизни и функциональным потерям. Альтернативой стандартному хирургическому лечению служит метод криодеструкции с использованием в качестве хладагента жидкого азота с температурой –196 °С, что, по опыту РОНЦ имени Н. Н. Блохина, позволяет достичь меньших функциональных потерь [Т. Д. Таболинская 2013].

В последние годы на базе НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова была разработана методика пункционной криодеструкции с использованием медицинской криотерапевтической системы (МКС), в которой доставка хладагента в опухолевый очаг осуществляется при помощи криозондов

различного диаметра. Преимуществами метода пункционной криодеструкции являются техническая простота, малоинвазивность, минимальная кровопотеря, органосохранность. Число криозондов, их диаметр и взаимное расположение определяются индивидуально в зависимости от характера опухолевого поражения [А. М. Беляев и др., 2015].

Материал и методы

Клинические исследования были проведены в хирургическом отделении опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова.

Проанализированы данные 60 пациентов с верифицированным диагнозом плоскоклеточного рака свободной части языка, ретромолярной области, дна полости рта, слизистой оболочки щеки (с T1–3No–2Mo), которые получили специализированное комбинированное лечение с 2015 по 2019 год в НМИЦ онкологии.

В основную группу вошли 30 пациентов, которым в качестве хирургического лечения была выполнена пункционная криодеструкция опухоли орофарингеальной области. В контрольную группу вошли 30 пациентов, которым было выполнено стандартное хирургическое лечение.

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Как в основной, так и контрольной группах новообразования чаще всего локализовались на боковой поверхности языка, на втором месте по распространенности занимает слизистая оболочка альвеолярного отростка нижней челюсти. Подробная характеристика пациентов, в зависимости от локализации первичной опухоли, представлена в табл. 2.

Форма роста первичной опухоли, степень вовлечения в опухолевый процесс различных анатомических структур были различными в каждом случае.

Тип макроскопического роста опухолей был различным с преобладанием случаев эндофитного и смешанного роста (табл. 3).

Распределение больных по степени дифференцировки опухоли представлено в табл. 4.

Всем 60 пациентам основной и контрольной групп проводилась неоадьювантная химиотерапия с последующей оценкой эффекта по схе-

Таблица 1
Характеристики пациентов

Стадия (TNM)	Количество пациентов	
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
T1-NoMo I, %	4,0–13,4	5,0–16,7
T2-NoMo II, %	6,0–20,0	5,0–16,7
T3-NoMo III, %	3,0–10,0	3,0–10,0
T1-N1Mo III, %	5,0–16,7	7,0–23,0
T2-N1Mo III, %	6,0–20,0	4,0–13,4
T1-N2Mo III, %	2,0–6,6	4,0–13,4
T4-NoMo IV, %	1,0–3,3	1,0–3,4
T2-N2Mo IV, %	3,0–10,0	1,0–3,4,0
Всего	30,0–100,0	30,0–100

Основная группа: T1–4-NoMo – 14 (46,7%) пациентов; T1–2-N1Mo – 11 (36,7%) пациентов; T1–2-N2Mo – 5 (16,6%) пациентов. **Контрольная группа:** T1–4-NoMo – 14 (46,7%) пациентов; T1–2-N1Mo – 11 (36,7%) пациентов; T1–2-N2Mo – 5 (16,6%) пациентов.

Таблица 2
Локализации первичной опухоли

Локализация	Число наблюдений			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Боковая поверхность языка	15	50,0	10	33,3
Передний отдел дна полости рта	2	6,7	5	16,7
Боковая поверхность языка + дно полости рта	2	6,7	5	16,7
Альвеолярный отросток нижней челюсти	5	16,6	7	23,3
Слизистая ретромолярной области	4	13,3	1	3,3
Слизистая оболочка щеки	2	6,7	2	6,7
Всего	30	100,0	30	100,0

Таблица 3
Тип роста опухоли

Тип роста	Число случаев			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Экзофитный	6	20,0	8	26,6
Эндофитный	15	50,0	9	30,0
Смешанный рост	9	30,0	13	43,3
Всего	30	100,0	30	100,0

Таблица 4
Распределение больных по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Число случаев			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Низкодифференцированный	7	23,3	5	16,7
Умеренно дифференцированный	15	50,0	19	63,3
Высокодифференцированный	8	26,7	6	20,0
Всего	30	100,0	30	100,0

ме PF с использованием цисплатина 75–100 мг/м² внутривенно капельно либо карбоплатина и фторурацила 750–1 000 мг/м² в сутки внутривенно через инфузор 96–120 часов. Интервал между циклами составлял 21–28 дней.

У 18 (60%) пациентов из основной группы эффект от проводимой неоадьювантной химиотерапии был оценен как частичный регресс. У 8 (26,5%) отмечена стабилизация процесса, а у 4 (13,5%) – полный регресс.

У 23 (76,7%) пациентов из контрольной группы эффект от проводимой неоадьювантной химиотерапии был оценен как частичный регресс. У 4 (13,3%) – как стабилизация процесса, а у 3 (10%) – полный регресс.

Результаты

Прогрессирование рака орофарингеальной области после криодеструкции возникло у 8 (26,6%) пациентов. При изначальном стадировании первичной

Таблица 5
Прогрессирование заболевания

Прогрессирование	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Местный рецидив	5	16,6	3	10,0
Регионарные лимфоузлы	3	10,0	3	10,0
Всего	8	26,6	6	20,0

опухоли как T1 – у 3 (10%) пациентов, T2 – у 2 (6,6%), T3 – у 3 (10%). В случае T1 у 2 пациентов было выявлено регионарное метастазирование в лимфоузлы шеи, а у 1 пациента был местный рецидив в области боковой поверхности языка. Среднее время до рецидива в основной группе за 12-месячный период составило 10 месяцев. В случае T2 у 1 пациента было выявлено регионарное метастазирование в лимфоузел шеи, а у 1 пациента был местный рецидив в области альвеолярного отростка нижней челюсти. При опухоли T3 в трех случаях регионарного метастазирования не было, прогрессирование заболевания заключалось в местном рецидиве, у 1 пациента рецидив после пункционной криодеструкции был в области боковой поверхности языка, у 2 пациентов – слизистой оболочки щеки.

В контрольной группе прогрессирование заболевания было отмечено у 6 (20%) пациентов после лечения опухолей, соответствующих символу T1 – 2 (6,6%); T2 – 2 (6,6%); T3 – 2 (6,6%). В случае T1 у 2 пациентов было выявлено регионарное метастазирование в лимфоузел шеи. Среднее время до рецидива в контрольной группе составило 10,8 месяца. В случае T2 у 1 пациента было выявлено регионарное метастазирование в лимфоузел шеи, а у 1 пациента был местный рецидив в области боковой поверхности языка. При опухоли T3 в двух случаях по результатам послеоперационного гистологического исследования получен положительный край резекции, прогрессирование заболевания заключалось в местном рецидиве, у 1 пациента рецидив после стандартного хирургического лечения был в области боковой поверхности языка, у 1 пациента – слизистая ретромолярной области. у 1 пациента с распространенностью первичной

опухоли T3 опухоль размером более 4 см располагалась в области ретромолярного треугольника с инвазией в жевательную мышцу и нижнюю челюсть. У другого пациента (T3) продолженный рост отмечен после удаления опухоли боковой поверхности языка.

При анализе прогрессирования заболевания выявлено, что все случаи произошли в первый год после лечения и у 8 пациентов это были местные рецидивы. В основной группе выявлено пять местных рецидивов, в контрольной группе – три. При анализе случаев прогрессирования – поражение регионарных лимфатических узлов – в основной группе выявлено три таких случая, в контрольной группе – три.

При оценке прогрессирования заболевания в основной группе эндифитный тип роста был выявлен в 4 (50,0%) случаях, экзофитный – в 2 (25,0%), смешанный – в 2 (25,0%). В контрольной группе эндифитный тип роста был выявлен в 3 (50,0%) случаях, экзофитный – в 2 (33,3%), смешанный – в 1 (16,6%) случае.

Низкодифференцированный плоскоклеточный рак в основной группе был у 3 (37,5%) пациентов с прогрессированием заболевания, умеренно дифференцированный рак – в 1 (12,5%) случае, и высокодифференцированный плоскоклеточный рак – в 4 (50,0%) случаях. В контрольной группе низкодифференцированный плоскоклеточный рак был у 4 (66,6%) пациентов с прогрессированием заболевания, а высокодифференцированный плоскоклеточный рак – у 2 (33,3%) пациентов.

Заключение

Использование методики пункционной криодеструкции опухоли орфарингеальной области пред-

ставляется перспективным и позволяет проводить эффективное лечение больных с данной патологией. Общая выживаемость больных в основной группе была 63,3%, а в контрольной – 73,3%. Показатели 1-летней безрецидивной выживаемости у больных, перенесших хирургическое вмешательство по разработанному способу (73,3%), отличаются от таковых в контрольной группе (80,0%). Наличие метастазов в лимфатические узлы шеи и степень регрессии опухоли в процессе лечения являются основными факторами, оказывающими негативное влияние на отдаленные результаты лечения.

Таким образом, сопоставление и анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, показателей общей и 1-летней безрецидивной выживаемости, пункционная криодеструкция у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки демонстрируют высокую эффективность. Кроме того, пункционная криодеструкция опухоли орфарингеальной области не уступает результатам других исследователей, использующих хирургический, комбинированный и другие методы терапии, не вызывая при этом значимых функциональных и косметических нарушений, что позволяет считать ее рациональным методом лечения довольно тяжелой по течению и прогнозу группы больных.

Список литературы

1. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.А., Туок Т.Х. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М.: Медицина, 1988. С. 88–109.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3, Прил. 1. – С. 4–170.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. М., 2012. С. 260.
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. // Медицина, Москва, 2000.
5. Любаев В.А., Пачес А.И., Пустынский И.Н. Современное состояние проблемы лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, г. Минск, 2004 г, т. 1. – С. 75–78.
6. Таболинская Т.Д. Криогенный метод лечения рака языка и полости рта (анализ эффективности по материалам выживаемости за период 1975–2009 гг.). Опухоли головы и шеи 2013; (1): 4–16.
7. Беляев А.М., Прохоров Г.Г. Криогенные технологии в онкологии // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 317–322.

Для цитирования: Артемьев С.С., Раджабова З.А.-Г., Нажмудинов Р.А., Котов М.А., Артемьева Е.В., Раджабова М.А. Результаты лечения пациентов с местнораспространенным раком орфарингеальной области. Медицинский алфавит. 2020 (20): 46–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-46-48>.

For citation: Artemiev S.S., Radzhabova Z.A.-G., Nazhmudinov R.A., Kotov M.A., Artemieva E.V., Radzhabova M.A. Results of treatment of patients with regional oropharyngeal cancer. Medical alphabet. 2020 (20): 46–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-46-48>.





О. А. Розонова

Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в лейомиосаркомах различных анатомических локализаций



Е. В. Артамонова

О. А. Розонова, аспирант, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии²

Н. А. Козлов, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹



Н. А. Козлов

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

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

Expression of steroid hormone receptors in leiomyosarcoma of different anatomic localizations

O. A. Rozonova, E. V. Artamonova, N. A. Kozlov

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Лейомиосаркомы представляют собой группу злокачественных мезенхимальных опухолей с вариабельным течением и прогнозом. Так, если 5-летняя общая выживаемость при лейомиосаркомах в целом составляет 64%, то при диссеминированном процессе она снижается до 10–16%. Основным методом лечения, определяющим прогноз, является радикальная операция. Для лечения нерезектабельных лейомиосарком используются химиотерапия и таргетная терапия. Кроме того, одной из альтернативных опций лекарственного лечения лейомиосарком матки является гормонотерапия. Ее применение возможно при положительном статусе рецепторов эстрогена и прогестерона в опухоли, а само наличие экспрессии рецепторов к стероидным гормонам является благоприятным прогностическим признаком. В данной статье представлен собственный анализ частоты экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в лейомиосаркомах различной локализации, а также результатов гормонотерапии.

Ключевые слова: лейомиосаркома, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона, гормонотерапия.

Summary

Leiomyosarcoma (LMS) is a group of malignant mesenchymal tumors with variable behavior and prognosis. In general, 5-year overall survival rates for 64%, but in case of disseminated disease it decreases to 10–16%. The main treatment modality that determines the prognosis is radical surgery. For the treatment of unresectable leiomyosarcoma, chemotherapy and targeted therapy are used. One of the alternative options for drug treatment with uterine leiomyosarcoma is hormone therapy. Its use is possible with a positive status of estrogen and progesterone receptors in the tumor. The presence of steroid hormone receptor expression is a favorable prognostic factor. This article presents our own analysis of the frequency of expression of estrogen and progesterone receptors and the frequency of hormone therapy in leiomyosarcoma of different anatomic localization.

Key words: leiomyosarcoma, estrogen receptors, progesterone receptors, hormone therapy.

Введение

Лейомиосаркомы (ЛМС) – это группа злокачественных мезенхимальных опухолей с гладкомышечной дифференцировкой, вариабельной морфологией и преимущественно агрессивным течением [1, 2]. ЛМС является самой частой саркомой тела матки и второй по распространенности среди сарком мягких тканей, преимущественно поражая забрюшинное пространство, глубокие мягкие ткани конечностей и крупные вены [3, 5, 28]. Показано, что среди всех сарком мягких тканей на долю ЛМС прихо-

дится от 10 до 24% случаев [3, 4, 5]. В свою очередь, в структуре злокачественных опухолей матки доля ЛМС не превышает 1–2%, но достигает 30–60% случаев среди всех сарком данной локализации [6, 7, 18, 28]. Прогноз при ЛМС неблагоприятный. Это связано как с высокой частотой местных рецидивов, так и с частотой метастазирования, достигающей 45%. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных ЛМС мягких тканей, вне зависимости от стадии и степени злокачественности, составляет

от 24,0 до 82,6% [3, 8, 9, 10]. При ЛМС матки 5-летняя ОВ при I стадии заболевания колеблется в пределах 52–85%, но снижается до 10–16% при IV стадии [11, 12, 13, 28].

Основным методом лечения ЛМС, в первую очередь локализованных форм, является хирургический. Для лечения нерезектабельных ЛМС используется химиотерапия (режимы на основе доксорубина, ифосфамида, гемцитабина, доцетаксела, трабектидина и др.), а также таргетная терапия (пазопаниб).

Гормонотерапия при лейомиосаркоме матки

В 2015 году руководство по клинической практике в онкологии Национальной комплексной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN; США) впервые рекомендовало ингибиторы ароматазы для лечения ЛМС матки при наличии в опухоли экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП). В 2016 году к гормональной терапии ЛМС матки были добавлены другие гормональные препараты, включая мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат и аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона [14]. Частота экспрессии РЭ и РП при ЛМС матки, по данным разных авторов, составляет 40–87 % для РЭ и 38–80 % случаев для РП [15, 16, 17]. Также было показано, что наличие экспрессии гормональных рецепторов в опухоли является благоприятным прогностическим фактором [17, 18].

Роль гормональной терапии (ГТ) при ЛМС матки была показана в нескольких небольших исследованиях. В ретроспективном исследовании, включавшем 54 пациентки с локализованной формой ЛМС матки после хирургического лечения, было показано, что ОВ эстроген-позитивных ЛМС матки была выше, чем эстроген-негативных (36 против 16 месяцев; $p = 0,04$). У 4 пациенток, которые получали ГТ в качестве адъювантного лечения, не было выявлено рецидива болезни за время наблюдения (18–68 месяцев). Другие 18 пациенток получили ГТ по поводу рецидива заболевания, у 14 (78 %) из них наблюдалась стабилизация болезни или объективный ответ [19].

В другом ретроспективном исследовании оценили эффективность ГТ при ЛМС матки с первой и второй линиях лечения ($n = 16$). В первой линии лечения у 100 % пациенток применялся летрозол, во второй линии лечения у 83 % пациенток – эземестан. Медиана выживаемости без прогрессирования в первой линии составила 14 месяцев (95 % CI: 0–30 месяцев), при этом выигрыш в выживаемости без прогрессирования чаще наблюдался у пациенток с ЛМС низкой степени злокачествен-

ности по сравнению с высокозлокачественными опухолями (20 против 11 месяцев). У 12,5 % был отмечен частичный ответ. Медиана продолжительности применения ГТ во второй линии составила 3 месяца, а медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута [20].

Еще одно ретроспективное исследование было направлено на изучение эффективности ингибиторов ароматазы при распространенной или рецидивной ЛМС матки ($n = 34$). Положительные РЭ были выявлены в 71 % опухолей, а положительные РП – в 50 % опухолей. Медиана выживаемости без прогрессирования при применении ингибиторов ароматазы составила 3 месяца (95 % CI: 2–5). Было отмечено три частичных ответа у эстрогенопозитивных ЛМС, при этом длительность лечения составила 12,5, 9,5 и 5,0 месяца. Общая выживаемость в течение года составила 2 % (95 % CI: 11–48) [21].

В крупное наблюдательное исследование Национальной базы данных рака в США вошли 7445 случаев ЛМС матки за период 1998–2013 годов. Из них всего 112 (1,5 %) женщин получали ГТ. Медиана ОВ в этой группе больных составила 39,6 месяца, при этом 5-летняя выживаемость была 43,7 % [22].

В исследовании II фазы было изучено применение летрозола у 27 пациенток с распространенной гормонопозитивной ЛМС матки. Медиана времени приема препарата составила 2,2 месяца. У 52 % пациенток была отмечена стабилизация заболевания, у 48 % – прогрессирование. Не было получено ни одного объективного ответа [23].

В другом небольшом рандомизированном исследовании II фазы изучался летрозол при локализованных формах ЛМС матки после операции. Четверо из девяти включенных в исследование пациенток получали летрозол. При этом 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 100 % в группе летрозола и 40 % – в контрольной. Однако из-за медленного набора пациентов никаких формальных выводов по данному исследованию сделать не удалось [24].

Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в лейомиосаркомах мягких тканей

М. С. Синячкин в своей работе показал, что ЛМС мягких тканей также способны экспрессировать РЭ и РП, что встречалось у 14 и 10 % больных соответственно. Причем у 5,7 % больных выявлена одновременная экспрессия опухоли как РЭ, так и РП. Гормональные рецепторы чаще выявлялись при ЛМС G2 (РЭ = 38,5 %; РП = 44,4 %) и G3 (РЭ = 53,8 %; РП = 44,4 %) в сравнении с ЛМС G1 (РЭ = 7,7 %; РП = 11,2 %). Экспрессия опухоли РЭ и РП была связана с высоким риском развития рецидива заболевания: у 84,6 % пациентов с положительными РЭ и у 100 % пациентов с положительными РП развился рецидив. Показатель 5-летней ОВ при наличии экспрессии РЭ составляет 44 % против 28 % при наличии экспрессии РП [25].

T. W. Kelley с соавт. оценивали экспрессию рецепторов в ЛМС матки и внематочных ЛМС. Для последней группы ЛМС это исследование выявило экспрессию РЭ у 25 % пациентов, а РП – в 13 % случаев [16].

В другом исследовании также была проведена оценка экспрессии РЭ и РП в ЛМС матки ($n = 30$) и внематочных ЛМС ($n = 48$). Было показано, что экспрессия РЭ чаще встречается у женщин, причем наиболее часто при забрюшинных ЛМС (86 %) и ЛМС матки (63 %) [26].

В литературе описан клинический случай лечения эстрогенопозитивной забрюшинной лейомиосаркомы тамоксифеном в течение 29 месяцев без прогрессирования болезни [27].

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ частоты встречаемости экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона и частоты применения ГТ при ЛМС различной локализации. В исследование были включены 43 пациента с ЛМС, которые получали лечение в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава России с 2017 года по апрель 2020-го.

Из 43 включенных в исследование пациентов подавляющее большинство (95,4 %) составили женщины (n = 41), мужчин было двое (4,6 %). У 29 (67,4 % от всех включенных в исследование пациентов) женщин была выявлена ЛМС органов репродуктивной системы: у 26 пациенток была выявлена лейомиосаркома тела матки, у 2 – лейомиосаркома стенки влагалища, у 1 – лейомиосаркома яичника. Средний возраст пациенток в этой группе составил 49,4 года (от 22 до 67 лет). Остальные 14 (32,6 %) пациентов имели мягкотканые опухоли: у 5 была забрюшинная ЛМС, у 5 – ЛМС мягких тканей конечностей и туловища (из них 3 женщины и 2 мужчин), у 2 – ЛМС легочной артерии, у 2 – ЛМС стенки толстой кишки (табл. 1). Средний возраст пациентов в этой группе составил 56,3 года (от 37 до 70 лет).

Стадирование заболевания было выполнено в соответствии с критериями TNM-классификации VII пересмотра.

Во всех случаях был выполнен пересмотр архивных гистологических и иммуногистохимических препаратов операционного материала. Оценка степени злокачественности всех ЛМС (исключение составили ЛМС женских репродуктивных органов) проводилась в соответствии с системой градации FNCLCC [5, 28].

В связи с отсутствием валидированной методики исследования рецепторного статуса лейомиосар-

комы, для интерпретации результатов экспрессии РЭ и РП в опухоли нами была использована хорошо зарекомендовавшая себя схема оценки по D. C. Allred для рака молочной железы. Опухоль считалась гормонопозитивной при сумме баллов от 3 до 8.

В группе пациенток с ЛМС органов женской репродуктивной системы заболевание было выявлено на I стадии у 27,6 % (n = 8), на II стадии – у 13,8 % (n = 4), на III стадии – у 13,8 % (n = 4), на IV стадии – у 24,1 % (n = 7). У 20,7 % (n = 3) пациентов стадия была не определена. В этой группе размер первичной опухоли менее 5 см был у 20,7 % пациенток, размер первичной опухоли более 5 см – у 41,4 %, тогда как у 37,9 % не было данных о размере первичной опухоли (пациенты этой подгруппы были прооперированы в других клиниках). У 17,2 % (n =

5) больных была выявлена ЛМС низкой степени злокачественности, остальные 82,8 % (n = 24) больных имели высокозлокачественную ЛМС. В группе пациентов с мягкоткаными лейомиосаркомами заболевание было выявлено на I стадии у 7,1 % (n = 1), на II стадии – у 35,7 % (n = 5), на IV стадии – у 35,7 % (n = 5). Не было ни одного пациента в этой группе с III стадией. У 21,5 % (n = 3) пациентов стадия была не определена (пациенты этой подгруппы были прооперированы в других клиниках). У 35,7 % (n = 5) больных размер первичной опухоли был менее 5 см, у 50,0 % больных размеры опухоли превышали 5 см. При этом у 14,3 % пациентов не было данных о размере первичной опухоли (прооперированы в других клиниках). Степень злокачественности ЛМС мягких тканей

Таблица 1
Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли

Локализация		Абс. число	Процент
ЛМС женской репродуктивной системы	Матка	26	60,5
	Влагалище	2	4,6
	Яичник	1	2,3
	Всего	29	67,4
Мягкотканые ЛМС	Забрюшинное пространство	5	11,6
	Мягкие ткани	5	11,6
	Легочная артерия	2	4,7
	Толстая кишка	2	4,7
	Всего	14	32,6
Всего		43	100

Таблица 2
Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания, размера первичной опухоли и степени злокачественности

Параметр		ЛМС женской репродуктивной системы		Мягкотканые ЛМС		Всего	
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Стадия	I	8	27,6	1	7,1	9	20,9
	II	4	13,8	5	35,7	9	20,9
	III	4	13,8	0	0,0	4	9,3
	IV	7	24,1	5	35,7	12	28,0
	Нет данных	6	20,7	3	21,5	9	20,9
Размер первичной опухоли	Менее 5 см	6	20,7	5	35,7	11	25,6
	Более 5 см	12	41,4	7	50,0	19	44,2
	Нет данных	11	37,9	2	14,3	13	30,2
G1 (Low grade)		5	17,2	1	7,1	6	14,0
G2 (High grade)		11	38,0	7	50,0	18	41,9
G3 (High grade)		13	44,8	6	42,9	19	44,1

Таблица 3
Экспрессия гормональных рецепторов в опухоли в зависимости от размера первичной опухоли

Локализация	Размер ЛМС	РЭ+		РП+		РЭ–		РП–	
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
ЛМС женской репродуктивной системы	Менее 5 см	4	66,7	3	50,0	2	33,3	3	50,0
	Более 5 см	11	91,7	10	83,3	1	8,3	2	16,6
	Нет данных	6	54,6	6	54,6	5	45,4	4	36,4
Мягкотканые ЛМС	Менее 5 см	1	20,0	1	20,0	4	80,0	4	80,0
	Более 5 см	1	14,3	1	14,3	6	85,7	5	71,4
	Нет данных	2	100,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0

Таблица 4
Экспрессия гормональных рецепторов в опухоли в зависимости от степени злокачественности

Локализация	Степень злокачественности	РЭ+		РП+		РЭ–		РП–	
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
ЛМС органов женской репродуктивной системы	Низкая	3	60,0	3	60,0	2	40,0	2	40,0
	Высокая	18	75,0	15	62,5	7	24,1	8	27,6
Мягкотканые ЛМС	G1	1	100	1	100,0	0	0	0	0
	G2	2	28,6	2	28,6	5	71,4	5	71,4
	G3	1	16,7	1	16,7	5	83,3	5	83,3

(FNCLCC) соответствовала G1, G2 и G3 в 7,1, 50,0 и 42,9% наблюдений соответственно (табл. 2).

Результаты

В группе ЛМС органов женской репродуктивной системы экспрессия РЭ в опухоли была выявлена у 21 (72,4%) пациентки, экспрессия РП – у 20 (69,0%). При этом у 18 (62%) пациенток опухоли были позитивны по обоим рецепторам. Также следует отметить, что в случае ЛМС яичника и в одном случае ЛМС влагалища опухоль была РЭ- и РП-позитивной, во втором случае ЛМС влагалища экспрессия РЭ и РП в опухоли отсутствовала.

В группе мягкотканых лейомиосарком коэкспрессия РЭ и РП в опухоли была выявлена у 4 (28,6%) пациентов. Не было отмечено ни одного случая с экспрессией только рецепторов эстрогена или только рецепторов прогестерона. Также следует отметить, что ни у одного из пациентов мужского пола экспрессии гормональных рецепторов не было выявлено.

В группе ЛМС органов женской репродуктивной системы при размере первичной опухоли менее 5 см экспрессия РЭ выявлена в 66,7% случаев,

экспрессия РП – в 50,0%, при размере первичной опухоли более 5 см экспрессия РЭ выявлена в 91,7% случаев, экспрессия РП – в 83,4%. В группе ЛМС мягких тканей при размере первичной опухоли менее 5 см экспрессия РЭ и РП отмечена в 20,0% случаев, при размере первичной опухоли более 5 см экспрессия РЭ выявлена в 14,3% случаев, РП – в 28,6% (табл. 3).

При анализе экспрессии гормональных рецепторов в опухоли, в зависимости от степени злокачественности, было выявлено, что в группе опухолей органов женской репродуктивной системы ЛМС низкой степени злокачественности демонстрировали экспрессию РЭ и РП в 60,0% случаев; ЛМС высокой степени злокачественности экспрессировали РЭ и РП в 75,0 и 62,5% случаев соответственно.

В группе мягкотканых сарком ЛМС G1 демонстрировала положительный статус по обоим рецепторам у 100,0% пациентов; ЛМС G2 – у 28,6% пациентов; ЛМС G3 – у 16,7% пациентов (табл. 4).

Из 43 пациентов только 9 получали гормонотерапию. Это были пациентки с ЛМС матки (n = 8) и яичника (n = 1). У 6 из 9 пациенток отмечена коэкспрессия РЭ и РП в опухоли, у одной пациентки опухоль была

только РЭ-позитивной, у двух больных – гормононегативная ЛМС. У всех пациенток в качестве гормонотерапии использовались ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол). Гормонотерапия была назначена 3 пациенткам в качестве адъювантного лечения после радикальной операции, 1 – в I линии лечения, 2 – в III, 1 – в IV, 1 – в V, 1 – в VII линии лечения. Во всех случаях гормонотерапия применялась до прогрессирования заболевания. Единственный случай гормоноположительной ЛМС яичника был ассоциирован с наибольшей длительностью применения гормонотерапии в качестве адъювантного лечения – 12 месяцев. В единственном случае гормононегативной ЛМС матки ингибиторы ароматазы в адъюванте также применялись довольно длительно – в течение 8 месяцев. В двух случаях ЛМС матки удалось добиться стабилизации заболевания, причем в обоих случаях длительность ГТ составила 5 месяцев (табл. 5).

Заключение

В настоящем исследовании нами показано, что положительный рецепторный статус чаще выявляется в ЛМС органов женской репродуктивной системы, однако может встре-

Таблица 5
Применение гормонотерапии у 9 пациентов с лейомиосаркомой

№	Локализация	Стадия	Степень злокачественности	Гормональный статус	Линия лечения	Длительность ГТ, мес.	Эффект от лечения
1	Матка	IB	Высокая	РЭ– РП–	Адьювант	8,0	–
2	Матка	IB	Высокая	РЭ+ РП+	Адьювант	2,2	–
3	Яичник	III	Низкая	РЭ+ РП+	Адьювант	12,0	–
4	Матка	Нет данных	Низкая	РЭ– РП+	I	5,0	Стабилизация
5	Матка	IV	Высокая	РЭ+ РП+	III	2,5	Прогрессирование
6	Матка	III	Высокая	РЭ+ РП–	III	3,2	Прогрессирование
7	Матка	II	Низкая	РЭ+ РП+	IV	2,0	Прогрессирование
8	Матка	IB	Высокая	РЭ+ РП+	V	5,0	Стабилизация
9	Матка	Нет данных	Высокая	РЭ+ РП+	VII	2,3	Прогрессирование

чатся и в мягкотканых ЛМС (28,6%). Кроме того, в группе лейомиосарком органов женской репродуктивной системы нами отмечена тенденция к увеличению частоты экспрессии РЭ и РП по мере увеличения размеров первичной опухоли и степени злокачественности (низкой против высокой).

Тем не менее, ввиду довольно малого числа наблюдений, невозможно судить о наличии или отсутствии взаимосвязи рецепторного статуса и клинко-морфологических параметров в группе мягкотканых ЛМС.

ГТ является одной из альтернативных опций лекарственного лечения при гормонопозитивной ЛМС матки. В нашем ретроспективном анализе на единичных пациентах было показано, что ГТ может быть эффективна также при ЛМС внематочной локализации, например при ЛМС яичника. Однако оценка прогностической и предиктивной роли экспрессии РЭ и РП в опухоли, а также эффективность ГТ при ЛМС как матки, так и внематочной локализации, требует дальнейшего изучения на больших группах пациентов.

Список литературы

- Billingsley K. G., Burt M. E., Jara E. et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 229, No 5. – P. 602–610.
- Farshid G., Pradhan M., Goldblum J., Weiss S. Leiomyosarcoma of somatic soft tissues. A tumor of vascular origin with multivariate analysis of outcome in 42 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2002. – Vol. 26. – P. 14–24.
- Lamm W., Natter C., Schur S. et al. Distinctive outcome in patients with non-uterine and uterine leiomyosarcoma. *BMC Cancer* 2014, 14: 981.
- Stiller C. A., Trama A., Serraino D. et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, No 3. – P. 684–95.
- Weiss S. W., Goldblum J. R. *Leiomyosarcoma*. In: Weiss S. W., Goldblum J. R., eds. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th ed // Philadelphia. – 2014. – P. 549–568.
- D'angelo E., Prat J. Uterine sarcomas: a review. *GynecolOncol.* 2010, v. 116, p. 131–139.
- Kim H. J., Kim Y., Lee S. J., Lee J., Park S. H. Pazopanib monotherapy in the treatment of pretreated, metastatic uterine sarcoma: a single-center retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2018, 29 (1): e3.
- Mestiri S., Elghali M. A., Bourigua R., Abdessayed N., Nasri S., Amine B. A., Missaoui N., Ben Maitig M., Hmissa S., Sriha B., Mokni M. Soft tissue leiomyosarcoma – diagnostics, management, and prognosis: Data of the registry cancer of the center of Tunisia. *Rare Tumors*. 2019. Volume 11: 1–7.
- Harati K., Daigeler A., Lange K., Niggemann H., Stricker L., Steinau H., Lehnhardt M., Goertz O. Somatic Leiomyosarcoma of the Soft Tissues: A Single-Institutional Analysis of Factors Predictive of Survival in 164 Patients. *World J Surg.* 2017 Jun; 41 (6): 1534–1541. Doi: 10.1007/s00268-017-3899-5.
- Gootee J., Sioda N., Aurit S., Curtin C., Silberstein P. Important prognostic factors in leiomyosarcoma survival: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Clin Transl Oncol.* 2019 Aug 7. DOI: 10.1007/s12094-019-02196.
- Roberts M. E., Aynardi J. T., Chu C. S. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *GynecolOncol.* 2018. Volume 151. Issue 3. P. 562–572.
- Феденко А. А., Конев А. А., Горбунова В. А. Лечение лейомиосарком матки. Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи. 2014. № 1, с. 56–63. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203.
- Zivanovic O., Leitao M. M., Iasonos A., Jacks L. M., Zhou Q., Abu-Rustum N. R. et al. Stagespecific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of Gynecology and Obstetrics and American Joint Committee on Cancer Staging Systems. *JCO* 2009; 27: 2066–72.
- Zang, Y., Dong, M., Zhang, K., Gao, C., Guo, F., Wang, Y., & Xue, F. Hormonal therapy in uterine sarcomas. *Cancer Medicine*. 2019 Apr; 8(4): 1339–1349. DOI: 10.1002/cam4.2044.
- Leitao M. M., Soslow R. A., Nonaka D., Olshen A. B., Aghajanian C. et al. Tissue Microarray Immunohistochemical Expression of Estrogen, Progesterone, and Androgen Receptors in Uterine Leiomyomata and Leiomyosarcoma. *Cancer*. 2004. Volume 101. Number 6. P. 1455–1462.
- Kelley T. W., Borden E. C., Goldblum J. R. Estrogen and progesterone receptor expression in uterine and extrauterine leiomyosarcomas: an immunohistochemical study // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2004. – Vol. 12, No 4. – P. 338–341.
- Baek M.-H., Park J.-Y., Park Y., Kim K.-R., Kim D.-Y., Suh D.-S. et al. Androgen receptor as a prognostic biomarker and therapeutic target in uterine leiomyosarcoma. *Journal of Gynecologic Oncology*, 2018, 29 (3).
- Авдалян А. М. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ лейомиомы и лейомиосаркомы тела матки: дифференциальная диагностика и прогноз. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2013.
- Ioffe Y. J., Li A. J., Walsh C. S., Karlan B. Y., Leuchter R., Forscher C., & Cass I. (2009). Hormone receptor expression in uterine sarcomas: Prognostic and therapeutic roles. *Gynecologic Oncology*, 115 (3), 466–471. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.08.014.
- Thanopoulou E., Thway K., Khabra K. and Judson I. Treatment of hormone positive uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Clinical Sarcoma Research* 2014, 4: 5, p. 1–8.
- O'Carbhaill, R., Zhou, Q., Iasonos, A., Soslow, R. A., Leitao, M. M., Aghajanian, C., & Hensley, M. L. (2010). Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Gynecologic Oncology*, 116 (3), 424–429. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.064.
- Seagle B.-L. L., Sobocki-Rausch J., Strohl A. E., Shilpi A., Grace A., Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecologic Oncology*, 2017, 145(1), 61–70.
- George, S., Feng, Y., Manola, J., Nucci, M. R., Butyrnski, J. E., Morgan, J. A. et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer*, 2013, 120(5), 738–743. DOI: 10.1002/cncr.28476.
- Slomovitz D., Trigo L., Favero M., & Kyriazis G. A. A randomized phase II study of letrozole vs. Observation in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma (uLMS). *Gynecol. Oncol. Rep.* 2018, 27, p. 1–4. DOI: 10.1109/crpm.2018.8501056.
- Синячкин М. С. Оптимизация диагностики и лечения лейомиосарком мягких тканей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2016.
- Carvalho J. C., Thomas D. G., Lucas D. R. Cluster Analysis of Immunohistochemical Markers in Leiomyosarcoma Delineates Specific Anatomic and Gender Subgroups. *Cancer* 2009; 115, p. 4186–95.
- Li L., Schuster I. P., Jacob R. et al. Potential benefit of hormonal therapy for non-uterine soft tissue sarcoma (STS) – a case report and literature review // *Springerplus.* – 2013. – Vol. 2. – P. 536.
- Oliva E., Carcangiu M. L., Carlinelli S. G. et al. Mesenchymal tumours. In/Kurman R. J., Carcangiu M. L., Herrington C. S., Young R. H. (Eds). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. IARC. – Lyon. – 2014. – p. 135–147.

Для цитирования: Розонова О. А., Артамонова Е. В., Козлов Н. А. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в лейомиосаркомах различных анатомических локализаций. Медицинский алфавит. 2020 (20): 49–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-49-53>.

For citation: Rozonova O. A., Artamonova E. V., Kozlov N. A. Expression of steroid hormone receptors in leiomyosarcoma of different anatomic localizations. Medical alphabet. 2020 (20): 49–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-49-53>.

Роль нутритивной поддержки в лечении пациентов онкологического профиля, инфицированных SARS-CoV-2

Е. В. Гамеева, к.м.н., зам. директора по лечебной работе¹

А. В. Дмитриев, д.м.н., эксперт²

А. Е. Шестопалов, д.м.н., проф.³

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

²Ассоциация «Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания», г. Санкт-Петербург

³Национальная ассоциация организаций клинического питания и метаболизма, г. Москва

Nutritional management in cancer patients with SARS-CoV-2 infection

E. V. Gameeva, A. V. Dmitriev, A. E. Shestopalov

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow; North-Western Parenteral and Enteral Nutrition Association, Saint Petersburg; National Association for Clinical Nutrition and Metabolism Organizations, Moscow; Russia

Резюме

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 создает беспрецедентные проблемы и угрозы для пациентов и систем здравоохранения во всем мире. Сообщается, что наиболее тяжелый исход заболевания и высокой уровень смертности наблюдаются у пациентов с ослабленным иммунитетом, а именно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, пожилого возраста, при нарушении нутритивного статуса. **Материалы и методы.** Выполнен аналитический обзор публикаций последних лет, посвященных проблеме нутритивной поддержки онкологических пациентов, находящихся на амбулаторном и госпитальном лечении, в контексте пандемии COVID-19. **Результаты.** Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) и Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) опубликовали рекомендации, основанные на научных и клинических доказательствах, посвященные вопросам питания как части лечебного процесса у онкологических пациентов, включая инфицированных COVID-19. Онкологические пациенты в большей степени, чем больные другими заболеваниями, склонны к развитию нутритивной недостаточности (НН), которая усиливается при заражении COVID-19, и является фактором повышенной летальности. Онкологические пациенты с COVID-19 представляют собой особую группу риска развития нутритивной недостаточности в результате сочетания инфекционного заболевания, опухолевого процесса и его лечения (химио-, радио-, таргетная и иммунная терапия). Пероральная нутритивная поддержка онкологических пациентов с наличием НН включает фиксированный суточный рацион питания (завтрак, обед и ужин) и фортифицированную (функциональную) пищу в виде перекусов, а также потребление перорального энтерального питания (ПЭП) или сиппинга. ПЭП дает лучший клинический результат, чем рацион питания без ПЭП: растет вес, ИМТ, улучшается самооценка физического и эмоционального состояния пациентов. ПЭП включает специальные смеси из протеинов, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов. Для поддержания или восстановления тощей массы тела (ТМТ) у онкологических пациентов можно использовать целевые показатели потребления энергии и белка (суммарно: диета + ПЭП): 25–30 ккал/кг в день и 1,2–1,5 г протеина/кг в день. Для поддержания иммунитета и улучшения клинических показателей целесообразно включать в состав ПЭП омега-3 ПНЖК (EPA + DHA) морского происхождения, а также витамин D. В ОРИТ у тяжелых пациентов целесообразно сочетать ПЭП и парентеральное питание (ПП) с использованием систем «три в одном», включающих аминокислотный раствор, жировую эмульсию с омега-3 жирными кислотами в составе и глюкозу с добавлением жирорастворимых витаминов и микроэлементов. **Выводы.** Амбулаторным и госпитализированным онкологическим пациентам, инфицированным COVID-19 и имеющим нутритивную недостаточность или риск ее развития, необходимо обеспечить адекватную нутритивную поддержку на основе сбалансированного суточного рациона питания с дополнением пероральным энтеральным питанием (белковые высокоэнергетические смеси с микронутриентами, омега-3 ПНЖК и витамин D), а при необходимости – парентеральным питанием.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, онкологические пациенты, COVID-19, пероральное энтеральное питание, парентеральное питание.

Summary

Introduction. The new COVID-19 pandemics is posing unprecedented challenges and threats to patients and healthcare systems worldwide. Patients with the worst outcomes and higher mortality are reported to include immunocompromised subjects, namely patients with comorbidities, elderly patients, and malnourished people. **Materials and methods.** An analytical review of publications from recent years on the nutritional management of outpatient and hospital cancer patients in the context of the COVID-19 pandemics was conducted. **Results.** The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) have published recommendations based on scientific and clinical evidence on nutrition as part of the treatment process in cancer patients, including those infected with COVID-19. Cancer patients are more likely to develop malnutrition than other patients, which is exacerbated by COVID-19 infection and is a factor in increased mortality. Cancer patients with COVID-19 represent a high-risk group for the development of malnutrition as a result of a combination of the infectious disease, tumor process and its management (chemotherapy, radiotherapy, targeted and immunotherapy). Oral nutritional support for cancer patients with malnutrition includes a fixed daily diet (breakfast, lunch and dinner) and fortified (functional) snack foods, as well as enteral nutrition or sip feeding. Enteral nutrition gives better clinical results than a diet without enteral nutrition – weight and BMI increase, the patient's physical and emotional self-assessment improves. Enteral feeding includes special mixtures of proteins, fats, carbohydrates, vitamins and trace elements. Energy and protein consumption targets (total diet + enteral nutrition) can be used to maintain or restore lean body mass (LBM) in cancer patients: 25–30 kcal/kg per day and 1.2–1.5 g of protein/kg per day. To maintain the immune system and achieve clinical benefits, it is advisable to include omega-3 fatty acids (EPA + DHA) as well as vitamin D. In ICU for patients in a serious condition it is advisable to combine enteral nutrition and parenteral nutrition (PN) with the use of three-in-one systems including an amino acid solution, fat emulsion with omega-3 fatty acids and glucose with added fat and water-soluble vitamins and trace elements. **Conclusions.** Outpatient and hospitalized COVID-19-infected cancer patients with malnutrition or a risk of developing it should be provided with adequate nutritional support based on a balanced daily diet supplemented with enteral nutrition (high-energy protein mixtures with micronutrients, omega-3 fatty acids and vitamin D) and, if necessary, parenteral nutrition.

Key words: malnutrition, cancer patients, COVID-19, enteral nutrition, parenteral nutrition.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 создает беспрецедентные проблемы и угрозы для пациентов и систем здравоохранения во всем мире. Сообщается, что наиболее тяжелый исход заболевания и высокой уровень смертности наблюдаются у пациентов с ослабленным иммунитетом, а именно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, пожилого возраста, при нарушении нутритивного статуса.

В целом ряде публикаций последних лет показана важность сбалансированной по макро-, микро- и фармаконутриентам нутритивной поддержки (НП) при онкологических заболеваниях, когда зачастую у пациентов имеются пониженный аппетит, утрата способности усваивать компоненты пищи и, как результат, нутритивная недостаточность (НН). Специфическая противоопухолевая терапия также вносит отрицательный вклад в развитие НН [1, 2, 3, 4]. Правильно организованная нутритивная поддержка позволяет сохранять вес, улучшать соотношение жировой и мышечной тканей в пользу последних, обеспечивать оптимальное потребление белков, жиров, углеводов и микроэлементов, улучшать результаты лечения и процесс восстановления, снижать риск возникновения инфекционных и других осложнений [3, 4].

Материалы и методы

Выполнен аналитический обзор публикаций последних лет, посвященных проблеме нутритивной поддержки онкологических пациентов, находящихся на амбулаторном и госпитальном лечении, в контексте пандемии COVID-19.

Результаты

Общие принципы нутритивной поддержки онкологических пациентов. Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) опубликовало рекомендации, основанные на научных и клинических доказательствах, посвященные вопросам питания как части лечебного процесса у онкологических пациентов [5]. Онкологические пациен-

ты в большей степени, чем больные другими заболеваниями, склонны к НН [6]. Частота встречаемости НН у этой категории больных составляет от 20 до 70 %, различаясь в зависимости от возраста, типа опухоли и стадии заболевания. Пациенты с опухолями ЖКТ, головы и шеи, печени и легких имеют наибольший риск НН [7, 8, 9]. НН превалирует у пожилых лиц, по сравнению с молодыми, и, что не удивительно, чаще встречается на поздних стадиях болезни по сравнению с ранними [10, 11]. Онкологические пациенты с НН лечатся в разных условиях: в больнице, амбулаторно, дома. Для каждой из этих ситуаций существуют свои особенности ухода. По статистике, НН выявляется в 30 % случаев у госпитализированных пациентов, у 11–23 % – при амбулаторном и домашнем лечении для пациентов моложе 60 лет, а у пациентов старше 60 лет – 39 % при госпитализации, и 20–23 % – на домашнем лечении [10]. Потеря мышечной массы у онкологических пациентов происходит за счет двух процессов – саркопении (снижение синтеза мышечных протеинов в результате активации сигнальных путей) и (или) кахексии (цитокиноопосредованная дегенерация мышечных волокон обоих типов). Эпидемиологические данные показывают превалирование саркопении у 15–50 % пациентов, кахексии – у 25–80 % [12, 13].

Онкологические пациенты с COVID-19 представляют собой особую группу риска развития нутритивной недостаточности в результате сочетания инфекционного заболевания, опухолевого процесса и его лечения (химио-, радио-, таргетная и иммунная терапия). Хотя в настоящее время нет точной информации об особенностях течения COVID-19 у онкологических больных, имеются все основания предполагать предрасположенность этой группы пациентов к более выраженному протеканию инфекционного заболевания [14]. W. Liang и соавт. [15] сообщили о достоверно большем числе случаев осложнений у онкологических пациентов (летальности и потребности в ИВЛ в ОРИТ)

по сравнению с другими случаями заражения вирусом (39 против 8 % соответственно; $n = 2007$). В то же время нет детальной дифференцировки по видам опухолей и возрастным категориям пациентов.

У онкологических пациентов отмечен также наибольший риск инфицирования COVID-19, который обусловливается неспособностью получать адекватную медицинскую помощь в условиях пандемии. Это касается как специфического противоопухолевого лечения, так и нутритивной поддержки как компонента лечения онкологического заболевания. По данным ВОЗ, у пациентов с онкозаболеваниями риск заражения COVID-19 в два раза выше, чем в общей популяции. Для сравнения, эти риски увеличиваются: на 13,2 % при сердечно-сосудистых заболеваниях, на 9,2 % при диабете, на 8,4 % при гипертонической болезни, на 8,0 % при хронических респираторных заболеваниях [16]. Аналогичные данные о двукратном увеличении риска заражения COVID-19 у онкологических больных были получены в исследовании J. Yu и соавт. [17], однако выраженность проявлений инфекционного заболевания была сопоставима с таковой в общей популяции. При этом COVID-19 отрицательно влияет на результаты лечения онкологического заболевания. Дополнительными факторами риска являются пожилой и старческий возраст и сопутствующие заболевания [18].

Пероральная нутритивная поддержка у онкологических пациентов с наличием нутритивного риска включает фиксированный суточный рацион питания (завтрак, обед и ужин) и фортифицированную (функциональную) пищу в виде перекусов, а также потребление перорального энтерального питания (ПЭП) или сипинга. J. L. Lee и соавт. [19] показали, что суточный рацион питания с включением ПЭП дает лучший клинический результат, чем рацион питания без ПЭП: растет вес, ИМТ, улучшается самооценка физического и эмоционального состояния пациентов (по валидированной шкале оценки состояния PG-

SGA – Patient-generated subjective global assessment). ПЭП (сипинг) является такой формой нутритивно-метаболической поддержки пациента, при которой потребление нутриентов осуществляется естественным путем через ротовую полость приемом жидких специальных питательных смесей, содержащих протеины, жиры, углеводы (макронутриенты), а также витамины и микроэлементы. Сипинг получает в настоящее время все большее распространение за счет физиологичности и эффективности в поддержании нутритивного статуса (НС) и устранении нутритивной недостаточности (НН).

За последние 10 лет были выполнены целый ряд РКИ по оценке эффективности ПЭП в отношении НН, вызванной онкологическими заболеваниями [20, 21, 22]. Исследования касались отдельных групп пациентов с разными онкологическими заболеваниями и наличием НН или риска ее развития. Методология заключалась в использовании диеты и высокоэнергетических пероральных смесей, которые также были обогащены протеинами и омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты – EPA + DHA).

C. Baldwin и соавт. [20] исследовали эффективность ПЭП у онкологических пациентов с НН или риском ее развития в отношении основных клинических показателей и качества жизни. Проанализированы базы данных MEDLINE, EMBASE и CINAHL (до февраля 2010 года) с целью выявления РКИ по данной тематике и сравнения результатов у пациентов с ПЭП и без него. В соответствии с критериями поиска идентифицировано 13 РКИ с включением 1414 участников. Применение ПЭП статистически значимо способствовало увеличению веса (+1,86 кг в контрольной группе и +3,47 кг в группе с ПЭП) и потребления энергии (+432 и +693 ккал соответственно) по сравнению с использованием обычной диеты. Под влиянием ПЭП улучшались некоторые аспекты качества жизни (физическое и эмоциональное самочувствие, аппетит), но общая летальность не изменялась. Авторы сделали заключение о целесообразности

использования ПЭП для повышения качества жизни и потребления нутриентов.

B.S. van der Meij и соавт. [21] выполнили систематический обзор влияния ПЭП на клинические результаты лечения онкологических пациентов. Показано, что дополнение питания омега-3 ПНЖК поддерживает вес пациентов, улучшает качество жизни и послеоперационные результаты лечения.

Отдельной темой исследований являются онкологические пациенты, находящиеся на химио- и радиотерапии. P.S.J. de Aguiar и соавт. [23] суммировали результаты отдельных РКИ по данной тематике, где в составе ПЭП использовались омега-3 ПНЖК (EPA и DHA). Систематический обзор включил 157 публикаций, из которых в соответствии с Oxford Quality Scale и Cochrane Concealment Assessment было отобрано 10 публикаций, где фигурировали такие показатели, как вес и состав тела, периферические нейропатии, иммунитет, воспалительный и оксидативный статус, качество жизни и инкорпорация омега-3 жирных кислот в мембраны клеток. Количество пациентов в исследованиях варьировало от 11 до 92, суточная доза омега-3 ПНЖК составляла от 600 мг до 3,6 г. Анализ показал, что у пациентов на фоне ХТ и РТ и ПЭП с омега-3 ПНЖК улучшаются клинические показатели лечения и состав тела по сравнению с контрольной группой.

M.A.E. de van der Schueren и соавт. [24] выполнили систематический обзор и метаанализ эффективности ПЭП в отношении клинических показателей у онкологических пациентов, находящихся на химиотерапии (ХТ) и (или) радиотерапии (РТ). Как известно, ХТ и РТ вносят дополнительный вклад в развитие НН, а наличие НН еще до начала лечения усугубляется в еще большей степени [25, 26, 27]. Анализ показал достоверный положительный эффект ПЭП при курсовом назначении в качестве нутритивного сопровождения ХТ и РТ в отношении веса тела. Субгрупповой анализ показал преимущественную эффективность высокобелкового ПЭП, а также включения омега-3 ПНЖК.

В составе ПЭП оптимальными питательными свойствами обладают белки молочной сыворотки (БМС). Аминокислотный профиль БМС идентичен таковому в белках клеток скелетных мышц. Это обеспечивает максимально правильную коррекцию структуры белка и нарушений белкового обмена в мышцах [28]. Концентраты, изоляты и гидролизаты БМС содержат высокие концентрации (на 100 г) незаменимых аминокислот (особенно ВСАА, в частности лейцина), которые играют критическую роль в клеточных обменных процессах скелетных мышц. В случае непереносимости молочных белков, а также у определенных категорий пациентов (веганы, вегетарианцы) протеинами выбора являются растительные белки и их модификации (соевый, гороховый и др.). Для повышения питательных свойств в их состав могут быть дополнительно включены ВСАА, в частности лейцин. Кроме того, растительные протеины могут комбинироваться с БМС в составе готовых питательных смесей. Для поддержания или восстановления тощей массы тела (ТМТ) у онкологических пациентов можно использовать целевые показатели потребления энергии и белка (суммарно: диета + ПЭП): 25–30 ккал/кг в день и 1,2–1,5 г протеина на кг массы тела в день. В наиболее тяжелых случаях потребление белка может быть увеличено. Соотношение калорий по отдельным нутриентам в общем потреблении энергии: белки / жиры / углеводы – 20 / 30 / 50%.

Длинноцепочечные омега-3 ПНЖК морского происхождения улучшают аппетит, потребление пищи, повышают тощую массу тела и вес у пациентов с продвинутыми стадиями рака и риском развития НН [5]. Механизмы этого положительного действия омега-3 ПНЖК при системном воспалении, связанном с раковой кaxeксией, в настоящее время изучаются. Результаты рандомизированного исследования у пациентов с продвинутыми стадиями колоректального рака, которым назначали 2 г омега-3 ПНЖК в день в течение первых 9 недель ХТ,

показали удлинение во времени противоопухолевого эффекта ХТ по сравнению с группой пациентов, не получавших эти жирные кислоты [29]. В еще двух работах, где в составе ПЭП использовалась эйкозапентаеновая кислота (ЕРА) в диете пациентов с раком легких, выявлено улучшение качества жизни и физических функций [21, 30]. Эти данные являются важным аргументом для включения омега-3 ПНЖК в регулярный рацион питания и ПЭП для онкологических пациентов.

У онкологических пациентов, как и в общей популяции, отмечается недостаточность или дефицит витамина D в организме, что плохо сказывается на общем функциональном и психологическом состоянии пациентов. Растет объем данных, показывающих, что низкий уровень витамина D в организме является плохим прогностическим признаком при некоторых злокачественных новообразованиях [31]. В случае недостаточности или дефицита витамина D целесообразно периодическое (особенно сезонное – осень-зима) курсовое назначение препаратов витамина D₃. При этом следует контролировать суммарную концентрацию метаболитов витамина D в крови. Целевыми значениями для онкологических пациентов являются концентрации в сыворотке крови метаболитов витамина D на уровне 40–80 нг/мл [32]. Для этого используется суточная доза витамина D₃ в диапазоне 400–1 000 МЕ.

При инфицировании онкологических пациентов COVID-19 становится еще более важной коррекция витаминной недостаточности. L. Zhang и Y. Liu [33] на основе экстраполяции клинических данных предыдущих лет лечения вирусных инфекций сформулировали эффективность отдельных витаминов, микроэлементов и фармаконутриентов:

- витамин А – вирус кори; вирус иммунодефицита человека; коронавирус птиц;
- витамины группы В – MERS-CoV – коронавирус ближневосточного респираторного синдрома; повреждения легких, вызванные искусственной вентиляцией легких;

- витамин С – коронавирус птиц; инфекции нижних отделов дыхательных путей;
- витамин D – бычий коронавирус;
- витамин Е – вирусы Коксаки; бычий коронавирус;
- омега-3 ПНЖК – вирусы гриппа; вирус иммунодефицита человека;
- селен – вирусы гриппа; коронавирус птиц; вирусные мутации;
- цинк – вирус кори; SARS-CoV-2 – COVID-19;
- железо – вирусные мутации.

Авторы считают, что эти данные могут быть экстраполированы и на план лечения онкологических пациентов с COVID-19.

Особую роль отводят жирорастворимым витаминам D и K.

Уровень витамина K в сыворотке крови рассматривается рядом авторов в качестве прогностического фактора течения COVID-19. Витамин K имеет целый ряд физиологических эффектов, связанных как с классическим влиянием на процессы свертывания крови, так и с внекоагуляционным действием. С практической точки зрения, функция антигеморрагического витамина K сводится к образованию дополнительных карбоксильных групп (Gla) в протромбине (фактор II), проконвертине (фактор VII), факторах IX и X, которые вместе с ионами Ca²⁺ инициируют процесс образования тромбина. У пациентов с COVID-19 коагулопатия и венозная тромбоэмболия наблюдаются весьма часто и существенно влияют на показатели выживаемости [34, 35]. В международном РДСПКИ A.S.M. Dofferhoff и соавт. [36] (2020; n = 123 с COVID-19; n = 184 – контроль) состояние обмена витамина K оценивалось по величине дефосфонекарбоксилированного матричного Gla-белка (dp-ucMGP) и уровня деградации эластина. Уровень dp-ucMGP был достоверно повышен в группе пациентов с COVID-19 ($1,673 \pm 1,584$ пмоль/л) по сравнению с контрольной группой (536 ± 291 пмоль/л; $p < 0,0005$). При этом уровни dp-ucMGP зависели от выраженности клинических проявлений заболевания: они были выше при неблагоприятном течении COVID-19 по сравнению с относи-

тельно легким проявлением болезни. Авторы сделали заключение, что оценка снижения уровней витамина K у пациентов с COVID-19 может служить показателем состояния пациентов и прогностическим фактором, а применение препаратов витамина K – одним из методов лечения, что требует дальнейших исследований. Снижение уровней витамина K прямо коррелирует с ухудшением клинических признаков COVID-19 и ускоряет развитие легочного фиброза. Из ранее выполненных работ следует, что дополнительное введение в организм витамина K снижает уровни dp-ucMGP [37, 38], что дает основания для использования микроэлементных комплексов, содержащих витамин K, для адъювантной терапии COVID-19. По аналогии, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) используются добавки витамина K для смягчения его дефицита [39]. При этом замедляется развитие фиброза легких и деградация эластических волокон.

В аналитическом систематическом обзоре W. B. Grant и соавт. [40] рассматривалась роль витамина D в контексте снижения риска инфекции респираторного тракта с учетом эпидемиологии вируса гриппа и COVID-19, а также целесообразности использования препаратов витамина D при этих заболеваниях. Основные механизмы действия витамина D при этих вирусных заболеваниях включают увеличение выработки эндогенных антибиотических антимикробных пептидов (дефензинов и кателицидинов), которые могут тормозить репликацию вирусов и снижать концентрацию провоспалительных цитокинов (ПЦ). Это снижает выраженность воспаления, которое потенциально способно повреждать слизистую оболочку легких и вызывать пневмонию. Витамин D повышает концентрацию противовоспалительных цитокинов. Ряд обсервационных и клинических исследований показали, что профилактический прием витамина D снижает риск возникновения гриппа. Хотя говорить о клинических доказательствах такого же эффекта витамина D в отношении COVID-19 пока преждевре-

менно, некоторые факты позволяют это предполагать: вспышка эпидемии возникает зимой, когда уровень метаболитов 25(OH)D в сыворотке крови наиболее низкий; число случаев заражения самое низкое в конце лета; дефицит витамина D вносит существенный вклад в развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС); уровень летальности увеличивается с возрастом и при наличии полиморбидных состояний, которые сопровождаются снижением концентрации метаболитов 25(OH)D. С целью снижения риска инфицирования вирусом гриппа или COVID-19 авторы рекомендуют ежедневный прием 10000 МЕ витамина D₃ в течение нескольких недель для быстрого повышения уровней 25(OH)D с последующим переходом на дозу 5000 МЕ в день. Целевыми показателями такой нутритивной поддержки являются концентрации в диапазоне 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). Для лечения уже зараженных пациентов целесообразны более высокие дозы витамина D₃.

Общие принципы нутритивной поддержки онкологических пациентов с COVID-19 в ОРИТ. Острые респираторные осложнения при вирусных инфекциях требуют длительного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), особенно у пожилых пациентов с полиморбидными состояниями [18, 41, 42, 43, 44]. Длительное пребывание в ОРИТ во многих случаях сопровождается развитием НН со снижением мышечной массы и функции мышц, что приводит впоследствии к снижению качества жизни, дееспособности и осложнениям. Вероятность развития НН повышается при наличии таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь, ИБС, диабет и онкологические заболевания [45, 46]. Кроме того, развивающиеся при вирусном заболевании воспаление и сепсис вносят дополнительный вклад в развитие НН.

Пациентам с онкологическими заболеваниями и COVID-19, находящимся в ОРИТ, требуется проведение энтерального зондового и парентерального питания (ПП), которые также имеют свои особенности. ASPEN

и ESPEN опубликовали рекомендации по нутритивной поддержке наиболее тяжелых форм протекания COVID-19 у онкопациентов в ОРИТ [47, 48], соответствующие также рекомендациям для пожилых пациентов с полиморбидными состояниями [45, 46]. Эта часть адьювантной терапии пациентов с COVID-19 чрезвычайно важна в условиях нарушения функции легких, развития сепсиса и септического шока. Анализ китайского опыта лечения пациентов с COVID-19 [33] выявил существенную роль нутритивной поддержки в формировании оптимального лечения и положительных исходов. Нутритивная поддержка проводится на основе ряда положений.

- Предварительная оценка нутритивного статуса пациента в соответствии с принятыми стандартами: соматометрические показатели; компонентный состав тела; лабораторные и морфологические показатели и др.
- Выбор питательных смесей для энтерального (ЭП) и парентерального (ПП) питания с наибольшей эффективностью и с наименьшим риском развития осложнений (трехкамерные контейнеры для внутривенного введения, включающие омега-3 жирные кислоты с обязательным добавлением комплексов витаминов и микроэлементов и [или] готовые смеси для энтерального питания с повышенным содержанием белка).
- Определение временных параметров проведения нутритивной поддержки: целью должно быть начало раннего зондового энтерального питания (ЭП) в течение 24–36 часов после поступления в отделение интенсивной терапии или в течение 12 часов после зондирования и подключения к аппарату искусственной вентиляции легких. Пациентам, неспособным самостоятельно принимать пищу, рекомендуется раннее ЭП согласно руководствам SCCM/ASPEN (2016) и ESPEN (2019) [49, 50].
- У пациентов из группы повышенного риска, для которых раннее желудочное ЭП невозможно, должно быть начато раннее ПП (парентеральное питание).

- ЭП предпочтительнее парентерального питания (ПП). Поступление состава в желудок через назогастральный зонд диаметром 10–12 Fr требует минимальных навыков и способствует раннему началу питания. Если питание через желудочный зонд оказывается неудачным из-за непереносимости энтерального питания, в качестве второго шага рекомендуется использовать прокинетическое средство для улучшения перистальтики.
- Питание следует начинать с низкой дозы ЭП, определяемой как гипокалорийная или трофическая, с постепенным переходом на полную дозу ЭП в течение первой недели критического периода заболевания для достижения целевой энергетической ценности 15–20 ккал/кг фактической массы тела (ФМТ) в день (что составляет 70–80% от потребности в калориях) и целевого количества белка 1,2–2,0 г/кг ФМТ в день.
- На ранней острой фазе критического периода заболевания должен использоваться стандартный полимерный изоосмотический состав с высоким содержанием белка (более 20%). По мере улучшения состояния пациента и снижения потребности в вазопрессорном эффекте следует рассмотреть возможность добавления клетчатки. Любые дополнительные питательные модули, такие как белковые смеси, пробиотики или растворимые волокна, следует назначать раз в день для обеспечения группового ухода. Составы, содержащие рыбий жир, могут оказывать иммуномодулирующий эффект и помогают при лечении вирусных инфекций.
- Непереносимость энтерального питания (НЭП) часто встречается на ранних и поздних стадиях острого заболевания. Судя по раннему опыту работы с пациентами с COVID-19, симптомы желудочно-кишечной недостаточности (которые могут проявляться как НЭП) связаны с большей тяжестью заболевания.

Таким образом, следует уделять повышенное внимание нутритивной поддержке как компоненту лечения онкологического заболевания, так и при заражении этой группы пациентов SARS-CoV-2 – на амбулаторном этапе лечения, при госпитализации пациента, в том числе в ОРИТ.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Bloch A.S., Grand B., Hamilton K.K. et al. American Cancer Society Complete Guide to Nutrition for Cancer Survivors: Eating Well, Staying Well During and After Cancer. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2010.
2. Demark-Wahnefried W, Rogers LQ, Alfano CM, et al. Practical clinical interventions for diet, physical activity, and weight control in cancer survivors. CA: A Cancer J. Clin., 2015, 65: 167–189. DOI: 10.3322/caac.21265.
3. Бесова Н. С., Борисова Т. Н., Ларионова В. Б. и др. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и (или) лучевой терапии. Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. М., 2014, 13 с.
4. Сытов А. В., Лейдерман И. Н., Ломидзе С. В., Нехаев И. В., Хотеев А. Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 575–583.
5. Arends J., Baracos V., Bertz H. et al., ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr. 2017 Oct; 36 (5): 1187–1196. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017.
6. Ryan A.M., Power D.G., Daly L. et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. Proc Nutr Soc. 2016 May; 75 (2): 199–211. DOI: 10.1017/S002966511500419x.
7. Wie G.A., Cho Y.A., Kim S.Y. et al. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. Nutrition. 2010 Mar; 26 (3): 263–8. DOI: 10.1016/j.nut.2009.04.013.
8. Hebuterne X., Lemaire E., Michallet M. et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. JPEN JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 Feb; 38 (2): 163–5. DOI: 10.1177/0148607113506940.
9. Silva F.R., de Oliveira M.G., Souza A.S. et al. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. Nutr J. 2015 Dec 10; 14: 123. DOI: 10.1186/s12937-015-0113-1.
10. Freijer K., Tan S.S., Koopmanschap M.A. et al. The economic costs of disease related malnutrition. Clin. Nutr., 2013, 32 (1): 136–141. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.06.009.
11. Aaldrks A.A., van der Geest L.G., Giltay E.J. et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. J. Geriatr. Oncol., 2013, 4 (3): 218–226. DOI: 10.1016/j.jgo.2013.04.001.
12. Peterson S.J., Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. Nutrition in clinical practice, 2017, 32 (1): 1–10. DOI: 10.1177/0885433616680354.
13. Гамеева Е. В., Хороненко В. Э., Шеметова М. М. Нутритивная недостаточность и терапия онкологических пациентов. Современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19 (2): 116–124. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-116-124.
14. Shankar A., Saini D., Roy S. et al. Cancer Care Delivery Challenges Amidst Coronavirus Disease–19 (COVID-19) Outbreak: Specific Precautions for

- Cancer Patients and Cancer Care Providers to Prevent Spread. Asian Pac. J. Cancer Prev., 2020, 21: 569573. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.3.569.
15. Liang W., Guan W., Chen R. et al (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020, 21: 335–337. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30096-6.
16. World Health Organization (WHO) (2020, February 11). Key considerations for repatriation and quarantine of travelers in relation to outbreak of novel coronavirus 2019-nCoV. Retrieved from www.who.int/ith/Repatriation_Quarantine_nCoV-key-considerations_HQ-final 11Feb2020.
17. Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K. et al (2020). SARS-CoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan. Preprint. JAMA Oncol. 2020 Mar 25; e200980. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980 [Epub ahead of print].
18. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 2020, online 2020, March 11. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (20)30566-3.
19. Lee J.L., Leong L.P., Lim S.L. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. Support Care Cancer, 2016, 24 (1): 469–480. DOI: 10.1007/s00520-015-2958-4.
20. Baldwin C., Spiro A., Ahern R., Emery P. W. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. J. Natl. Cancer Inst., 2012, 104 (5): 371–385. J Natl Cancer Inst DOI: 10.1093/jnci/djr556. Epub 2012 Feb 15.
21. Van der Meij B. S., Langius J. A., Spreeuwenberg M. D. et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodal therapy treatment: an RCT. Eur. J. Clin. Nutr., 2012, 66 (3): 399–404. DOI: 10.1038/ejcn.2011.214.
22. Ries A., Trottenberg P., Elsner F. et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. Palliat. Med., 2012, 26 (4): 294–304. DOI: 10.1177/0269216311418709.
23. De Aguiar P.S.J., Emilia de Souza Fabre M., Waitzberg D. L. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. Clin Nutr. 2015 Jun; 34 (3): 359–66. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.005. Epub 2014 Nov 14.
24. De van der Schueren M. A.E., Laviano A., Blanchard H. et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo (radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. Ann. Oncol., 2018, 29: 1141–1153. DOI: 10.1093/annonc/mdy114.
25. Di Fiore A., Leclerc S., Gangloff A. et al. Impact of nutritional parameter variations during definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. Dig. Liver Dis., 2014, 46 (3): 270–275. DOI: 10.1016/j.dld.2013.10.016. Epub 2014 Jan 14.
26. Clavier J.B., Antoni D., Atlani D. et al. Baseline nutritional status is prognostic factor after definitive radiochemotherapy for esophageal cancer. Dis. Esophagus, 2014, 27 (6): 560–567. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01441.x. Epub 2012 Oct 26.
27. Caillet P., Liou E., Raynaud Simon A. et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: a systematic review. Clin. Nutr., 2017, 36 (6): 1473–1482. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.003.
28. Ha E., Zemel M.B. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people. J. of Nutr. Biochem. 2003, 14: 251–258. DOI: 10.1016/S0955-2863 (03)00030-5.
29. Camargo C. de Q., Mocellin M.C., Pastore Silva J. de A. et al. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer. Nutr. Cancer, 2016, 68 (1): 70–76. DOI: 10.1080/01635581.2016.1115097.
30. Sanchez-Lara K., Turcott J.G., Juarez-Hernandez E. et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. Clin. Nutr., 2014, 33 (6): 1017–1023. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.03.006. Epub 2014 Apr 4.

31. Rheem D. S., Baylink D. J., Olafsson S. et al. Prevention of colorectal cancer with vitamin D. Scand. J. Gastroenterol., 2010, 45: 775–784. DOI: 10.3109/00365521003734125.
32. Frenkel M., Abrams D.L., Lada E.J. et al. Integrating Dietary Supplements Into Cancer Care. Integr. Cancer Ther., 2013, 1–16. DOI: 10.1177/1534735412473642.
33. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J. Med. Virol., 2020, 92: 479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707.
34. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost., 2020, 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
35. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost., 2020, DOI: 10.1111/jth.14830. [Epub ahead of print].
36. Doffershoff A.S., Piscoer L., Schurgers L.J. et al. Reduced Vitamin K Status as A Potentially Modifiable Prognostic Risk Factor in COVID-19. Preprints 2020, 2020040457 DOI: 10.20944/preprints202004.0457.v1.
37. Cranenburg E. C., Koos R., Schurgers L. J. et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. Thromb. Haemost., 2010, 104 (4): 811–822. DOI: 10.1160/TH09-11-0786.
38. Schlieper G., Westenfeld R., Krüger T. et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. J. Am. Soc. Nephrol., 2011, 22 (2): 387–395. DOI: 10.1681/ASN.2010040339.
39. Piscoer L., Wouters E.F.M., Vermeer C. et al. Vitamin K deficiency: the linking pin between COPD and cardiovascular diseases? Respir. Res., 2017, 18 (1): 189. DOI: 10.1186/s12931-017-0673-z.
40. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients, 2020, 12, 988. DOI: 10.3390/nut12040988.
41. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet, 2020, 395: 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30.
42. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med., 2020, 382: 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24.
43. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 2020, 395: 497–500. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
44. Bouadma L., Lescure F.X., Lucet J.C. et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. Intensive Care Med., 2020 Feb 26. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05967-x [Epub ahead of print].
45. Gomes F., Schuetz P., Bounoure L. et al., ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. Clin. Nutr., 2017. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.025. Epub 2017 Jul 24.
46. Volker D., Beck A.M., Cederholm T. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin. Nutr., 2018. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.05.024. Epub 2018 Jun 18.
47. Martindale R. et al. ASPEN. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care. 2020, 1–8.
48. Barazzoni R. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clin. Nutr., 2020.
49. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G. et al. Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr., 2016, 40 (2): 159–211.
50. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition, 2019, 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. Epub 2018 Sep 29.

Для цитирования: Гамеева Е. В., Дмитриев А. В., Шестопалов А. Е. Роль нутритивной поддержки в лечении пациентов онкологического профиля, инфицированных SARS-CoV-2. Медицинский алфавит. 2020 (20): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-54-59>.

For citation: Gameeva E.V., Dmitriev A.V., Shestopalov A.E. Nutritional management in cancer patients with SARS-CoV-2 infection. Medical alphabet. 2020 (20): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-54-59>.



З.А.-Г. Раджабова



М.А. Котов



А.С. Митрофанов



З.С. Бекяшева



Е.В. Левченко

Иммунотерапия при местнораспространенном, рецидивном и метастатическом раке головы и шеи: последние достижения и будущие направления

З.А.-Г. Раджабова, к.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи
М.А. Котов, врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи
А.С. Митрофанов, ординатор хирургического отделения опухолей головы и шеи
З.С. Бекяшева, ординатор хирургического отделения опухолей головы и шеи
Е.В. Левченко, д.м.н., член-корр. РАН, зав. хирургическим отделением торакальной онкологии

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

Immunotherapy for regional, recurrent and metastatic head and neck cancer: recent advances and future directions

Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov, A.S. Mitrofanov, Z.S. Bekyasheva, E.V. Levchenko

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Три рандомизированных исследования III фазы в настоящее время убедительно доказали, что применение ингибиторов PD-1 увеличивает общую выживаемость при рецидивирующей / метастатической форме (Р/М) плоскоклеточного рака головы и шеи, и что данные препараты должны использоваться в лечении всех пациентов, у которых нет противопоказаний к их применению. Два из этих рандомизированных исследований показали, что антиPD-1-антитела ниволумаб и пембролизумаб превосходят по эффективности терапию по выбору исследователя во второй линии терапии при платинорезистентном Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи. Третье рандомизированное исследование III фазы, KEYNOTE-048, показало, что пембролизумаб в комбинации с химиотерапией превосходит по эффективности режим EXTREME (цис- или карбоплатин, 5-фторурацил [5-ФУ] и цетуксимаб) у всех пациентов независимо от экспрессии PD-L1, а монотерапия пембролизумабом, по сравнению с режимом EXTREME, достоверно увеличивает показатели ОВ у пациентов, у которых опухоли экспрессируют PD-L1 в первой линии терапии при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи. Пембролизумаб в настоящее время одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США в первой линии в качестве монотерапии при наличии экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1) или в комбинации с химиотерапией независимо от статуса PD-L1. Таким образом, тестирование биомаркера PD-L1 с использованием комбинированного показателя позитивности (CPS) будет использоваться при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи. Кроме того, для 85% пациентов с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) клинически будет необходимо определять выбор между монотерапией пембролизумабом или пембролизумабом в комбинации с химиотерапией до тех пор, пока не появятся более дополнительные клинические данные. В статье обсуждаются клинические исследования, которые привели к этим терапевтическим достижениям. Рассмотрены предварительные результаты клинических исследований при ранее не леченном местнораспространенном раке и те, в которых оцениваются новые комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек, костимулирующих агонистов и терапевтических вакцин.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространенный рак, метастатический рак, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы CTLA-4.

Summary

Three randomized phase III trials have now conclusively proven that exposure to a PD-1 inhibitor prolongs survival in recurrent/metastatic (R/M) HNSCC, and it is clear that such agents should be used in the management of all patients who do not have contraindications to their use. Two of these phase III randomized trials showed that the antiPD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab were superior to investigator's choice chemotherapy in second-line platinum-refractory R/M HNSCC. Recently, a third phase III randomized trial, KEYNOTE-048, showed that pembrolizumab with chemotherapy was superior to the EXTREME regimen (cis- or carboplatin, 5-fluorouracil [5-FU] and cetuximab) in all patients, and pembrolizumab monotherapy was superior in patients whose tumors express PD-L1 in first-line R/M HNSCC. Pembrolizumab is now approved by FDA as a monotherapy in PD-L1 expressing disease (combined positive score [CPS] ≥ 1) or in combination with chemotherapy for all patients with R/M HNSCC. Thus, PD-L1 biomarker testing will be routinely used in R/M HNSCC, and this employs a scoring system that incorporates immune cell staining, referred to as CPS. Additionally, for the 85% of patients with PD-L1 (CPS ≥ 1), clinical judgment will guide the choice of pembrolizumab monotherapy or pembrolizumab plus chemotherapy, until more detailed clinical data are forthcoming to better inform this decision. In this article we discuss the clinical trials leading to these therapeutic advances and we will review initial results from clinical trials in previously untreated, locally advanced disease, and those using novel combinations of checkpoint inhibitors, co-stimulatory agonists, and therapeutic vaccines.

Key words: squamous cell carcinoma, head and neck cancer, immunotherapy.

Введение

Во всем мире примерно 830 тысяч пациентов ежегодно заболевают раком головы и шеи. Приблизительно 430 тысяч умирают от данного заболевания в течение года [1]. Несмотря на агрессивные комбинированные стратегии лечения плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) с использованием комбинаций хирургического метода, лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии, 5-летняя общая выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи составляет всего 40–50% [2]. Для рецидивирующего / метастатического (Р/М) заболевания медиана выживаемости составляет всего 10,1 месяца даже при использовании в первой линии терапии стандартного режима EXTREME, включающего три препарата: цис- или карбоплатин, 5-фторурацил и цетуксимаб [3]. При этом токсичность режима EXTREME является значительной, с 82%-ной частотой нежелательных явлений (НЯ) III–IV степени [3]. При распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи существует значительная потребность в улучшении показателей выживаемости без дальнейшего усиления токсичности. В процессе канцерогенеза происходят адаптация опухоли к иммунному надзору и создание опухолью иммуносупрессивного микроокружения, что позволяет ей избежать иммунного ответа. Биологическое обоснование противоопухолевой иммунотерапии, особенно при плоскоклеточном раке головы и шеи, основано на нескольких наблюдениях.

Во-первых, плоскоклеточный рак головы и шеи обладает высокой частотой соматических мутаций [4]. Это имеет важное клиническое значение, поскольку было показано, что высокая мутационная нагрузка опухоли (tumor mutation burden, TMB) является предиктивным фактором эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ), предположительно из-за мутаций в ДНК, приводящих к продукции измененных белков, которые являются антигенными и служат опухолевыми мишенями для иммунитета [5]. Мутагенез при ВПЧ-опосредованных

опухолевых заболеваниях связан с активностью редактирующих каталитических полипептидподобных белков и ген-редактирующих мРНК аполипопротеина В (АРОВЕС). Это известные гены противовирусного ответа, и экспрессия АРОВЕС 3В, АРОВЕС 3С, АРОВЕС 3Д, АРОВЕС 3Е, АРОВЕС 3Г и АРОВЕС 3Н, как было показано, повышена при ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке головы и шеи в сравнении с ВПЧ (–) опухолями [6, 7]. Ферментативная активность АРОВЕС приводит к кластерной картине мутаций С → Т и С → G, классифицируемых как сигнатуры 2 и 13 в базе данных COSMIC. Неопептиды, транслированные из мутированных последовательностей АРОВЕС, обладают более высокой степенью гидрофобности, что, по прогнозам, повышает иммуногенность и коррелирует с реакцией на терапию ИИКТ [8]. С другой стороны, сигнатуры мутагенеза и метилирования, связанные с воздействием табака, также связаны с повышенной чувствительностью к ИИКТ. Во-вторых, в то время как хроническое воспаление может способствовать развитию плоскоклеточного рака головы и шеи [9], оно может оказывать иммуносупрессивные эффекты: у многих пациентов наблюдаются нарушения функции опухолеинфильтрирующих Т-лимфоцитов вследствие сверхэкспрессии PD-1 и других ИКТ [10], функции естественных клеток-киллеров [10, 11] и сниженная функция антиген-презентирующих клеток [12]. В-третьих, плоскоклеточные раки головы и шеи часто инфильтрированы иммунными клетками-супрессорами, действие которых может быть направлено против противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов. В-четвертых, увеличение доли плоскоклеточного рака головы и шеи, вызванного вирусом папилломы человека (ВПЧ), свидетельствует о недостаточном иммунологическом контроле этой хронической вирусной инфекции, а также обеспечивает удобную терапевтическую и антигенную мишень.

Сигнальный путь PD-1/PD-L1 является одним из ключевых механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа. АнтиPD-1/PD-L1-

агенты блокируют передачу иммуносупрессивных сигналов опухоли и усиливают противоопухолевый иммунный ответ [13]. Биологические обоснования для ингибирования сигнального пути PD-1/PD-L1 при плоскоклеточном раке головы и шеи были подкреплены результатами крупных клинических исследований, демонстрирующих улучшенные результаты лечения при использовании терапии ингибиторами ИКТ по сравнению со стандартной терапией. В этом обзоре мы обсудим последние достижения иммунотерапии для плоскоклеточного рака головы и шеи. Фокус будет направлен на рак полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки.

Обсуждение

Платинорезистентный, рецидивный / метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи.

До появления ингибиторов ИКТ варианты лечения второй линии для Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи, резистентного к химиотерапии на основе препарата платины, включали цетуксимаб, таксаны или метотрексат [14, 15]. Частота ответов, достигнутых на терапии этими агентами, варьирует от 4 до 14%, при этом медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) составляет всего 2–3 месяца [14, 15].

В исследовании Ib фазы KEYNOTE-012 было впервые продемонстрировано развитие длительных ответов на терапию ингибитором PD-1 пембролизумабом у пациентов с Р/М плоскоклеточным раком головы и шеи с резистентностью к препаратам платины с частотой ответа 16% у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ [16, 17].

Вскоре после этого данные рандомизированного исследования III фазы CheckMate-141, проведенного с участием 361 пациента, показали улучшение общей выживаемости (ОВ) и качества жизни (КЖ) по сравнению с терапией по выбору исследователя (ТВИ) – стандарта системной терапии для лечения резистентного к препарату платины ПРГШ [18]. В этом исследовании ниволумаб удвоил годовую ОВ (36% на терапии ниволумабом против

17 % на ТВИ; ОР = 0,70; 95 % ДИ: 0,51–0,96), результат сохранялся как минимум 2 года наблюдения [18]. На основании полученных данных пембролизумаб и ниволумаб были одобрены Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) в августе и ноябре 2016 года соответственно.

Активность пембролизумаба при платинорезистентном Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи была впоследствии подтверждена в исследованиях II фазы KEYNOTE-055 [19] и III фазы KEYNOTE-040 [20]. Важно отметить, что в регистрационном исследовании KEYNOTE-040 было рандомизировано 495 пациентов в группы пембролизумаба и сравнения со стандартной терапией по выбору врача [20]. Данное исследование продемонстрировало улучшение медианы ОВ до 8,4 месяца в группе пембролизумаба по сравнению с 6,9 месяца в группе терапии по выбору врача (ОР = 0,80, ДИ: 0,65–0,98; $p = 0,0161$). Таким образом, при финальном анализе был достигнут заданный показатель достоверности различий в сравниваемых группах $p < 0,0175$ [21].

В современных исследованиях в области иммуноонкологии, в том числе KEYNOTE-040, при оценке общей выживаемости необходимо учитывать эффект последующего применения ингибиторов ИКТ в группе стандартного лечения (13 против 5 % в группе терапии пембролизумабом), что могло снизить величину выгоды в ОВ, наблюдаемую в группе пембролизумаба. Кроме того, для контрольной группы в этом исследовании была показана более высокая медиана общей выживаемости, чем ранее описанная для платинорезистентного ПРГШ. Возможные объяснения: исключение пациентов, которые имели прогрессирование в течение первых 3 месяцев после применения препарата платины и повышение однократной дозы доцетаксела, применяемого в данном исследовании каждые 3 недели. Кроме того, в исследовании KEYNOTE-040 исследователи с большей частотой выбирали доцетаксел в качестве стандарта терапии

в исследовании, чем в исследовании Checkmate-141, что позволило получить контрольную группу с гораздо более высокой выживаемостью, чем в группе ТВИ в исследовании Checkmate-141, хотя противоопухолевые агенты, разрешенные в качестве ТВИ, были идентичны в обоих исследованиях. Имеющиеся данные долгосрочного наблюдения как для ниволумаба, так и для пембролизумаба, по-видимому, демонстрируют хвост кривой выживаемости с длительным преимуществом у части пролеченных пациентов [16, 18]. Анализ исследования CheckMate-141 с минимальным периодом наблюдения 2 года показывает, что ниволумаб продолжал улучшать показатели ОВ, по сравнению с химиотерапией, с почти трехкратным увеличением показателя 2-годовой ОВ (17 против 6 %) [22]. Интересно, что долгосрочные результаты наблюдения для ниволумаба демонстрируют, что польза для ОВ сохраняется независимо от экспрессии PD-L1 (определяемой только на опухолевых клетках), поддерживая динамический эффект этого типа терапии с течением времени, дополнительно дифференцируя механизм действия ингибиторов ИКТ от химиотерапии, где преимущества часто бывают статичны и недолговечны [22].

Оценка ответа и продолжительность лечения

Одной из проблем при интерпретации данных клинических исследований ИИКТ в сравнении со стандартной терапией является оценка ответа на терапию. Частота ответа ранее оценивалась с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1, разработанных для химиотерапии [23]. Рекомендации RECIST предполагают, что ранний рост опухоли при лечении указывает на прогрессирование заболевания. Кинетика измерений RECIST может первоначально благоприятствовать химиотерапии. Использование стандартных критериев RECIST для оценки ответа на терапию ингибиторами ИКТ может привести к неправильному выводу о прогрессировании заболевания

и преждевременному прекращению лечения. В то время как ИИКТ могут демонстрировать отчетливый паттерн ответа с развитием раннего псевдопрогрессирования в результате инфильтрации опухолей иммунными клетками и последующим объективным ответом, рентгенологически подтвержденная псевдопрогрессия при плоскоклеточном раке головы и шеи встречается редко [24].

В исследовании CheckMate-141 пациентам с прогрессированием, определенным с использованием критериев RECIST 1.1, но со стабильным общим состоянием, было разрешено получать лечение после прогрессирования. Эти пациенты получали ниволумаб до дальнейшего прогрессирования, что определялось дополнительным более чем 10 % увеличением объема опухоли [25]. Сто сорок шесть пациентов имели определяемое по критериям RECIST прогрессирование на терапии ниволумабом, и 62 из них продолжили получать лечение, несмотря на прогрессирование [25]. Из 60 оцениваемых пациентов 25 % не имели изменений в размере опухоли, у 25 % в дальнейшем размер уменьшился на 10–30 %, а у 5 % уменьшение размеров опухоли составило более 30 %. Эти результаты указывают на то, что значительная часть пациентов, продолжающих лечение после прогрессирования на терапии ингибиторами ИКТ, получает клиническую пользу. Большая доля пациентов, которые не продолжили получать ниволумаб после прогрессирования, свидетельствует о важном элементе отбора пациентов, поскольку ниволумаб в меньшей степени подходит при развитии токсичности или быстро прогрессирующем заболевании. Клиницисты должны знать об измененной кинетике ответа на ИИКТ, и что отсроченный ответ может наблюдаться даже у пациентов с первоначальным отрицательным статусом PD-L1.

Подгруппа пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, получавших ингибиторы PD-1 или PD-L1, может демонстрировать ускоренный рост опухоли по механизму, называемому гиперпрогрессией [26]. Было предложено несколько определений для гиперпрогрессии, включая удво-

ение скорости роста, по сравнению с документированным при последней терапии перед назначением ИИКТ, или 50%-ное увеличение опухолевых очагов в течение 4 недель. Как правило, гиперпрогрессия – это усиление роста существующих очагов, а не развитие новых, хотя такая схема также описана. При плоскоклеточном раке головы и шеи данная модель преимущественно наблюдается у пациентов с местным рецидивом, а не у тех, кто получает лечение по поводу отдаленных метастазов [27], и частота гиперпрогрессии для терапии только ингибиторами ИКТ может достигать 29%. Эффекты гиперпрогрессии могут быть разрушительными, когда анатомическое расположение прогрессирующего поражения приводит к компрометации соседних структур, как, например, в недавнем сообщении о случаях слепоты в результате гиперпрогрессии рака носовой пазухи после однократного введения ниволумаба [28].

Доклиническое моделирование этого феномена при немелкоклеточном раке легкого указывает на роль репрограммирования макрофагов, связанных с опухолью, после вовлечения рецептора PD-1 с помощью ингибитора иммунной контрольной точки, что является областью для дальнейшего изучения при плоскоклеточном раке головы и шеи. Наиболее важно то, что комбинация ингибиторов ИКТ с химиотерапией, антиангиогенной или другой противоопухолевой терапией, которые исключают риск гиперпрогрессии, заслуживает быстрого развития (исследования).

Токсичность

Ингибиторы PD-1 демонстрируют различные паттерны токсичности и улучшения показателей качества жизни по сравнению со стандартной цитотоксической химиотерапией [29]. Токсичность была сопоставимой в исследованиях ниволумаба и пембролизумаба. Как в исследовании CheckMate-141, так и в KEYNOTE-040 нежелательные явления (НЯ) III–IV степени отмечались у 13 % пациентов, получавших ингибиторы PD-1, по сравнению с 35–36 % пациентов, получавших

терапию по выбору исследователя [18, 30]. Ингибиторы ИКТ потенциально могут оказывать иммуноопосредованные НЯ в отношении любых тканей и органов [16, 18, 30]. При плоскоклеточном раке головы и шеи неоднократно сообщалось об иммуноопосредованных НЯ, включая сыпь, гепатит, пневмонит, колит и эндокринопатии, в частности гипотиреоз. При анализе качества жизни было показано, что ниволумаб улучшил разные его параметры, включая социальную функцию, глотание, разговор, прием пищи и ксеростомию. Напротив, стандартная противоопухолевая терапия приводила к ухудшению качества жизни [29]. Аналогично данные исследования KEYNOTE-040 показали, что пембролизумаб стабилизировал качество жизни, в то время как при использовании химиотерапии отмечалось его ухудшение [31].

Первая линия при Р/М

плоскоклеточном раке головы и шеи

На ESMO-2018 впервые были представлены результаты рандомизированного трехрукавного исследования III фазы KEYNOTE-048, оценивающего эффективность и безопасность терапии первой линии при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02358031) [32, 33]. В исследовании приняли участие 882 пациента, которые получали: а) монотерапию пембролизумабом, или б) пембролизумаб в комбинации с 5-FU и цисплатином или карбоплатином, или в) терапию в режиме EXTREME (цисплатин или карбоплатин, 5-FU и цетуксимаб) в качестве группы сравнения [32]. Химиотерапия в комбинации с антиPD-1-терапией – это рациональная противоопухолевая стратегия. Химиотерапия нарушает архитектуру самой опухоли, а также ее микроокружение, что может помочь преодолеть иммунное избегание за счет выделения большого числа опухолевых антигенов [34]. Химиотерапия также приводит к быстрым ответам и может быть применена у пациентов, которые не отвечают на терапию или имеют прогрессирование заболевания при использовании ингибиторов ИКТ. Учитывая, что частота ответов при монотерапии пембро-

лизумабом ниже при более объемных опухолях, вызванное химиотерапией уменьшение объема опухоли может улучшить чувствительность, просто основываясь на этом наблюдении [35]. Химиотерапия назначалась до шести циклов, пембролизумаб – максимально на срок до 24 месяцев, для цетуксимаба максимальная длительность терапии не была определена. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Приблизительно у 25 % пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак головы и шеи, ассоциированный с ВПЧ (p16+). Это исследование – первое при плоскоклеточном раке головы и шеи для перспективного использования биомаркера (уровня экспрессии PD-L1) при анализе первичной конечной точки (ОВ, ВБП). В этом исследовании в качестве биомаркера использовался комбинированный показатель позитивной экспрессии PD-L1 (CPS). CPS определяется как сумма окрашенных (PD-L1-позитивных) опухолевых клеток и иммунных клеток (лимфоцитов и макрофагов), поделенная на общее количество жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100 [36].

Первичными конечными точками в исследовании были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), протестированные последовательно для CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 и общей популяции пациентов. Результаты второго промежуточного анализа и окончательного анализа уже опубликованы [32, 33]. Частота объективного ответа (ЧОО) составляла 36 % на терапии EXTREME, 36 % – на терапии пембролизумабом в комбинации с химиотерапией и 16 % при использовании монотерапии пембролизумабом в общей популяции пациентов (ITT). В популяции пациентов с CPS ≥ 20 ЧОО была несколько выше для пембролизумаба в комбинации с химиотерапией (43 %) по сравнению с режимом EXTREME (38 %). Отношение рисков (ОР) для ВБП при сравнении режима «пембролизумаб + химиотерапия» и режима EXTREME в группе с CPS ≥ 20 составило 0,76 (ДИ: 0,58–1,01), а при CPS ≥ 1 –0,84 (0,69–1,02), при этом в общей популяции ОР составило 0,92 (ДИ:

0,77–1,10). Медиана ВБП для монотерапии пембролизумабом в общей популяции составила 2,3 против 5,2 месяца для режима EXTREME (OR = 1,34; ДИ: 1,13–1,59). Хотя в группе комбинированного режима «пембролизумаб плюс химиотерапия» была отмечена более длительная медиана ВБП, чем при монотерапии пембролизумабом, через 2 года идентичный процент пациентов не имели прогрессирования, что указывает на то, что эффект химиотерапии является ранним, но не длительным, и, кроме того, химиотерапия не ухудшает длительную эффективность пембролизумаба. Окончательный анализ этого исследования показал, что пембролизумаб в комбинации с химиотерапией значительно улучшил медиану ОВ в популяции пациентов с CPS $\geq$ 20 (14,7 против 11,0 месяца; OR = 0,60; ДИ: 0,45–0,82; $p = 0,0004$), CPS $\geq$ 1 (13,6 против 10,4 месяца; OR = 0,65; ДИ: 0,53–0,80; $p < 0,0001$) и в общей популяции (13,0 против 10,7 месяца; OR = 0,72; ДИ: 0,60–0,87) по сравнению с EXTREME. Монотерапия пембролизумабом также значительно улучшила медиану ОВ для CPS $\geq$ 20 (14,8 против 10,7 месяца) и CPS $\geq$ 1 (12,3 против 10,3 месяца; OR = 0,74) и не уступала режиму EXTREME в общей популяции (11,5 против 10,7 месяца; OR = 0,83; ДИ: 0,70–0,99, $p = 0,0199$). Несмотря на низкое значение ЧОО, выгода для ОВ обусловлена большей продолжительностью ответа в когорте пембролизумаба (медиана 20,9 против 4,5 месяца). Кроме того, кривая ОВ для когорты пембролизумаба продолжает значительно превышать кривую ВБП в течение 3 лет, что указывает на то, что некоторые пациенты, которые не соответствуют объективным критериям ВБП, продолжают получать выгоду от пембролизумаба в отношении ОВ. НЯ III–V степени, связанные с лечением, наблюдались у 71 % пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с химиотерапией, у 69 % – режим EXTREME и у 17 % пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом. Эти данные показывают, что пембролизумаб в комбинации с химиотерапией на основе препарата платины обладает сопоставимым с режимом EXTREME про-

филем безопасности. О применении после завершения лечения в рамках протокола в последующих линиях терапии ингибиторов ИКТ еще не сообщалось, однако можно ожидать, что любое воздействие последующего лечения ингибиторами ИКТ у пациентов, получавших лечение в рамках режима EXTREME, будет способствовать уменьшению разницы в ОВ, наблюдаемой в данном исследовании. Результаты данного исследования послужили одобрению FDA пембролизумаба в качестве терапии первой линии для Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с препаратом платины и 5-FU у всех пациентов (независимо от статуса экспрессии PD-L1) или в качестве монотерапии при опухолях с экспрессией PD-L1 при CPS $\geq$ 1.

Таким образом, три рандомизированных исследования III фазы в настоящее время убедительно доказали, что воздействие ингибитора PD-1 увеличивает общую выживаемость при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи, и ясно, что такие агенты следует использовать при лечении всех пациентов, у которых нет противопоказаний к их применению. В 85 % случаев Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи, опухоли которых являются PD-L1-положительными (CPS $\geq$ 1) [32], эти результаты также ставят новые вопросы о том, следует ли выбирать монотерапию пембролизумабом или комбинацию пембролизумаба с химиотерапией в качестве терапии первой линии. Важные факторы, которые следует учитывать при выборе лечения у пациентов с Р/М плоскоклеточным раком головы и шеи, включают в себя предшествующее применение системной терапии, размер и локализацию опухоли, выраженность симптомов, экспрессию PD-L1 и токсичность. Комбинацию пембролизумаба с химиотерапией следует рассматривать в тех случаях, когда частота ответа является критичной, например при выраженных симптомах заболевания или у пациентов с крупными локально-регионарными рецидивами с риском развития обструкции дыхательных путей или кровотечений. Этот вариант может быть предпочтительным для пациентов с более низкой экспрессией PD-L1, учитывая несколь-

ко более низкую частоту ответа на монотерапию пембролизумабом в этой группе. Однако у пациентов с менее выраженными симптомами заболевания, имеющих только метастазы в легкие и высокий уровень экспрессии PD-L1, монотерапия пембролизумабом будет очень привлекательной, так как для этих пациентов медиана ОВ на монотерапии пембролизумабом была аналогичной по сравнению с комбинацией пембролизумаба с химиотерапией (14,8 против 14,7 месяца) и была достигнута при значительно меньшей токсичности.

Тем не менее остается много нерешенных вопросов относительно преимущества использования этих препаратов в первой линии или в случае резистентности к препаратам платины, роли химиотерапии в повышении вероятности объективного ответа и ценности новых комбинаций иммунотерапевтических препаратов в клинических исследованиях. Алгоритм лечения, представленный на рис. 1, отражает одобренные FDA показания для ингибиторов ИКТ при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи. Эти рекомендации по лечению должны быть адаптированы с учетом предпочтений пациента и его индивидуальных особенностей. Кроме того, рекомендации, разработанные Обществом по иммунотерапии рака головы и шеи, содержат некоторые положения для принятия решений о лечении [37].

Биомаркеры ответа на терапию ИКТ

Экспрессия PD-L1

Согласно полученным в исследовании KEYNOTE-048 результатам более высокие уровни экспрессии PD-L1 связаны с более высокой вероятностью ответа на терапию антиPD-1 [16, 18]. Около 50–60 % опухолевых клеток при ПРГШ экспрессируют PD-L1 (измеренный с использованием показателя TPS) [38], но это значение увеличивается до 85 % при оценке экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках в опухолевом микроокружении (показатель CPS) [32]. Прогностическая ценность экспрессии PD-L1 увеличивается при рассмотрении комбинированной

экспрессии на опухолевых клетках и опухоль-инфильтрующих иммунных клетках (лимфоцитах, макрофагах). В исследовании KEYNOTE-012 частота ответов составила 21 % при PD-L1 (+) против 6 % при PD-L1 (–) опухолях при оценке по показателю CPS, в то время как при оценке экспрессии PD-L1 только на опухолевых клетках (TPS) ЧОО практически не различалась: 18 % при PD-L1 (+) против 19 % при PD-L1 (–) опухолях PS [16]. В исследовании CheckMate-141 было показано, что присутствие экспрессирующих PD-L1 иммунных клеток в микроокружении опухоли было более прогностически важным в отношении ответа на терапию ниволумабом, чем экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках [39].

Способность прогнозировать ответ на антиPD-1-терапию может быть дополнительно улучшена путем рассмотрения других биомаркеров. Экспрессия PD-L2 (второго лиганда рецептора PD-1) является другим потенциальным биомаркером ответа на антиPD-1 терапию. Данные исследования KEYNOTE-012 показали, что экспрессия белка PD-L2 является биомаркером-предиктором ответа на терапию ингибитором PD-1 пембролизумабом независимо от экспрессии PD-L1 [40].

Интерпретация статуса экспрессии PD-L1 (или PD-L2) как биомаркера в разных исследованиях является сложной задачей, за исключением диагностического теста-компаньона, одобренного в первой линии Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи для терапии пембролизумабом. В разных исследованиях используются различные методы оценки и уровни экспрессии, что затрудняет сравнение между исследованиями. Важно, что проблема интерпретации экспрессии PD-L1 в разных исследованиях привела к тому, что регулирующие органы и научное сообщество разработали проекты по гармонизации анализов PD-L1 при немелкоклеточном раке легкого [41, 42]. Эти исследования показали, какие диагностические антигены к PD-L1 в значительной степени взаимозаменяемы. Поскольку в будущих исследованиях сообщается об использовании множества новых аген-

тов, аналогичное понимание анализов в диагностике экспрессии PD-L1 будет необходимо и при плоскоклеточном раке головы и шеи. Соответственно одобрение FDA монотерапии пембролизумабом только у пациентов с показателем CPS ≥ 1 представляет собой первое обязательное биомаркерное тестирование для выбора иммунотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи в США [32]. Одновременно с одобрением терапии пембролизумабом в первой линии FDA также расширило использование набора PharmDx PD-L1 IHC 22C3 в качестве дополнительного диагностического метода для измерения CPS и помощи в выборе пациентов для монотерапии пембролизумабом. В настоящее время большинство лабораторий обычно не используют CPS при регистрации экспрессии PD-L1. Согласно одобрению FDA монотерапии пембролизумабом только в отобранных с помощью биомаркеров популяциях будет крайне важно расширить доступность тестирования экспрессии PD-L1 с использованием показателя CPS в повседневной практике.

В то время как уровень экспрессии PD-L1 может помочь отбору пациентов в первой линии Р/М ПРГШ для использования пембролизумаба в комбинации с химиотерапией по сравнению с монотерапией пембролизумабом, некоторые пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи с отрицательным статусом PD-L1 в опухоли также получают выгоду от ингибиторов PD-1. У пациентов, принимавших участие в исследовании KEYNOTE-012 с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ и получавших пембролизумаб, частота ответа составила 4 % по сравнению с 22 % для пациентов с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ [43]. У 141 пациента в исследовании Checkmate-141 с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ (показатель TPS) отношение рисков составило 0,89 (ДИ: 0,54–1,45) и наблюдалась тенденция к повышению показателей выживаемости при TPS $\geq 1\%$ (ОР = 0,55; ДИ: 0,36–0,83) [18]. Доля пациентов с PD-L1-отрицательными опухолями, которые отвечают на терапию, значительно меньше, но даже при отсутствии экспрессии PD-L1 пациентам, не полу-

чавшим ингибиторы ИКТ в первой линии, следует назначать лечение ИИКТ в качестве второй линии уже одобренным ингибитором PD-1 или в рамках проводящихся клинических исследований в качестве новой стратегии иммунотерапии.

ВПЧ статус

При ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке головы и шеи с большей частотой выявляется иммунологически активное микроокружение опухоли [44], что подчеркивает потенциал для лучшего эффекта иммунотерапии в этой популяции пациентов. Некоторые данные свидетельствуют о том, что статус ВПЧ является предиктором ответа на антиPD-1-терапию. В исследовании KEYNOTE-012 было продемонстрировано улучшение частоты объективного ответа при ВПЧ (+) (24%) по сравнению с ВПЧ (–) (16%) статусом ПРГШ [16]. В исследовании CheckMate-141 пациенты с ВПЧ (+), получавшие ниволумаб, имели больше шансов достигнуть эффекта (ОР = 0,56; ДИ: 0,32–0,99) по сравнению с пациентами с ВПЧ (–) (ОР = 0,73; ДИ: 0,42–1,25) статусом [18]. Напротив, в исследовании KEYNOTE-040 было показано, что пациенты с ВПЧ (–) статусом, по-видимому, имеют большую выгоду от пембролизумаба (ОР = 0,77; ДИ: 0,61–0,97) по сравнению с ВПЧ (+) (ОР = 0,97; ДИ: 0,63–1,49). В целом пациенты как ВПЧ (+), так и ВПЧ (–) ПРГШ, по-видимому, получают эффект от терапии ингибиторами ИКТ. В KEYNOTE-048 отношение рисков составило 0,54 для комбинации пембролизумаба с химиотерапией, и данный показатель был достоверно выше для ВПЧ (+) пациентов, что делало их потенциально лучшими кандидатами для комбинированной терапии [45]. Некоторые схемы лечения ВПЧ с использованием ДНК-иммунотерапии, нацеленные на ВПЧ-16 / –18, Е6 / Е7 с плазмидами IL-12 или вакцинами NPV-16, показали многообещающие результаты в небольших исследованиях Ib / II фазы [46, 47]. За пределами научных исследований статус ВПЧ не рекомендуется выбирать в качестве фактора для назначения пациентам лечения ингибиторами ИКТ.

Мутации опухоли

Высокая мутационная нагрузка опухоли была тесно связана с эффективностью терапии ингибиторами ИКТ при лечении других солидных опухолей [5]. Плоскоклеточный рак головы и шеи проявляет умеренную и высокую мутационную нагрузку, как описано выше. Оценка профиля (количественный анализ экспрессии генов – gene expression profiling, GEP), анализируемого с помощью матричной РНК, была использована для прогнозирования эффективности антиPD-1-терапии при плоскоклеточном раке головы и шеи [16, 48]. В настоящее время эти биомаркеры являются исследовательскими и не должны использоваться для отбора пациентов для терапии ИИКТ.

Важные подгруппы пациентов

Пациенты, получавшие лечение цетуксимабом

По мере накопления данных, поддерживающих использование ИИКТ при плоскоклеточном раке головы и шеи, появилось несколько важных подгрупповых характеристик, которые могут повлиять на эффективность терапии. Так, запланированный анализ подмножеств в рандомизированном исследовании CheckMate-141 выявил существенные различия в частоте ответов в зависимости от предыдущего применения цетуксимаба, что было заранее определенным фактором стратификации в этом исследовании [49]. Ниволумаб снижал риск смерти на 16 % у пациентов с предшествующим применением цетуксимаба и на 48 % у пациентов без предшествующего применения цетуксимаба [49]. Как было показано ранее, цетуксимаб подавляет интерферон γ -индуцированную экспрессию PD-L1 в клеточных линиях плоскоклеточного рака головы и шеи [38], что может помочь объяснить эти различия. Снижение эффективности ниволумаба у пациентов с предшествующим применением цетуксимаба также может быть связано с особенностями пациента или заболевания. Тем не менее показатели ECOG были одинаковыми среди пациентов с и без предварительного применения цетуксимаба.

В более крупном исследовании KEYNOTE-040 предшествующая терапия цетуксимабом не была столь значимым предиктором ответа на терапию пембролизумабом. В этом исследовании у пациентов без предшествующей терапии цетуксимабом медиана ОВ составляла 8,2 месяца для пембролизумаба по сравнению с 6,9 месяца при стандартной терапии (ОР = 0,78; ДИ 0,56–1,07) [50]. У пациентов, у которых ранее применялся цетуксимаб, медиана ОВ была 8,4 месяца в группе пембролизумаба по сравнению с 7,1 месяца при стандартном лечении (ОР = 0,89; ДИ 0,68–1,16) [35]. Поскольку в исследовании KEYNOTE-040 предшествующая терапия цетуксимабом не являлась фактором стратификации, на сегодняшний день неясно, объясняют ли различия в дизайне исследования или в популяциях пациентов данное отличие в результатах указанных исследований, или эта находка из исследования Checkmate-141 была случайным эффектом [50]. Исследования, проводящиеся в настоящее время, оценивают стратегии комбинирования ингибиторов антиPD-1 с цетуксимабом и ЛТ (проспективный дизайн [NCT03258554]).

Подгрупповой анализ, основанный на возрасте пациента

Поскольку высокая доля пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи старше 65 лет [51], важный вопрос заключается в том, варьирует ли эффективность ИИКТ в разных возрастных группах. Подгрупповой анализ в исследовании CheckMate-141 показал, что ниволумаб улучшал ОВ, по сравнению с химиотерапией, как у более молодых (до 65 лет; ОР = 0,63; ДИ: 0,47–0,84), так и у более возрастных пациентов (старше 65 лет; ОР = 0,75; ДИ: 0,51–1,12) [52]. Это исследование также показало, что частота связанных с лечением НЯ была одинаковой в разных возрастных группах.

Пациенты, не включенные в исследование

Проспективные клинические исследования ИИКТ при плоскоклеточном раке головы и шеи в значительной степени исключали пациентов

с ECOG ≥ 2 или аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, ВИЧ-позитивностью или с трансплантацией органов. Стратегии по расширению терапии ИИКТ для этих групп пациентов тщательно изучаются. У пациентов с наличием ВИЧ-инфицирования в исследовании различных типов опухолей лечение с помощью ИИКТ было безопасным и связано с частотой частичного ответа 22 %, частотой стабилизации заболевания 22 % [53]. В то же время в другом исследовании с различными типами злокачественных опухолей опыт применения ИИКТ у реципиентов с пересадкой органов был связан с высокой частотой отторжения аллотрансплантата (41 %) и высокой смертностью [54].

Стратегии комбинации иммунотерапии, находящиеся в стадии исследования

В то время как ингибиторы ИКТ, как было продемонстрировано в ряде клинических исследований, обеспечивают значительный прогресс в лечении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, только часть из них получает долгосрочный клинический эффект от монотерапии антиPD-1. В целях уменьшения частоты рецидивирующего течения заболевания ингибиторы ИКТ применяются в адъювантном режиме при местнораспространенных заболеваниях. Многочисленные клинические исследования оценивают ИИКТ в комбинации с различными иммуностимулирующими средствами. В этом обзоре мы сконцентрировались на комбинированных стратегиях в исследованиях II и III фаз.

Комбинированная терапия антиPD-L1 и антиCTLA-4

Дурвалумаб, антитело к PD-L1, было тщательно исследовано, но не одобрено FDA для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи [55, 56]. В исследованиях II фазы CONDOR [57] и III фазы EAGLE [56] изучались как монотерапия дурвалумабом, так и комбинированная терапия дурвалумабом в сравнении с терапией по выбору исследователя (ТВИ). В исследование EAGLE были рандомизированы 736 пациентов с платино-

резистентным Р/М плоскоклеточным раком головы и шеи [56]. Монотерапия дурвалумабом показала сопоставимую частоту (18 %) ответа по сравнению с другими ИИКТ [56]. Однако монотерапия дурвалумабом не улучшала ОВ по сравнению со стандартной терапией (ОР = 0,88; ДИ: 0,72–1,08) [56].

Одним из наиболее ожидаемых препаратов для комбинации с ингибиторами PD 1/PD-L1 при плоскоклеточном раке головы и шеи была антиCTLA-4-терапия. Ингибиторы CTLA-4 оказывают принципиально отличающееся от ингибиторов PD 1/PD-L1 действие на Т-клетки [58], и существовала надежда, что комбинация антиCTLA-4 и антиPD-1/PD-L1-агентов будет вызывать синергизм при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, как это было показано ранее при распространенной меланоме [59]. Клинические исследования по добавлению ингибитора CTLA-4 к терапии антиPD 1/PD-L1 при плоскоклеточном раке головы и шеи проходили быстро, несмотря на ограниченные доказательства активности монотерапии ингибитором CTLA-4. В обоих исследованиях, CONDOR [57] и EAGLE [56], дурвалумаб изучали в комбинации с антиCTLA-4-антителом тремелиумабом. К сожалению, дурвалумаб в комбинации с тремелиумабом не улучшал показатели ОВ (ОР = 1,04; ДИ: 0,85–1,26) по сравнению с химиотерапией в исследовании III фазы EAGLE [56]. Частота ответа на терапию дурвалумабом в комбинации с тремелиумабом составила 18 %, что аналогично достигнутой на монотерапии дурвалумабом. При этом комбинированная терапия увеличивала токсичность. Удивительно, но эффективность терапии по выбору исследователя (ТВИ) превзошла исторические результаты в этой популяции пациентов. Последующее использование ИИКТ чаще встречалось в группе ТВИ (15 против 2–5 % в группах монотерапии дурвалумабом или дурвалумабом в комбинации с тремелиумабом) и могло привести к полученным результатам в оценке ОВ. Кроме того, в статусе ECOG наблюдался дисбаланс в пользу рукава исследования с ТВИ, что создавало дополнительный потенциал для искажения полученных

результатов. Однако эти потенциально искаженные переменные не могут объяснить отсутствие повышенной эффективности при добавлении антител против CTLA-4. Исследование II фазы CheckMate-714 по оценке эффективности другой комбинации антиCTLA-4 и антиPD-1 препаратов (монотерапии ниволумабом в сравнении с комбинацией ниволумаба с ипилимумабом) не достигло своей первичной конечной точки в платинорезистентной группе пациентов согласно пресс-релизу от апреля 2019 года [60]. В текущих исследованиях III фазы изучаются альтернативные комбинации терапии антиCTLA-4 и антиPD-1 при плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02741570, NCT02551159).

Оценка использования ИИКТ в неоадьювантном режиме была также проведена в нескольких небольших исследованиях с многообещающей эффективностью. Uppaluri и др. сообщили о предварительных результатах исследования II фазы с участием 21 пациента, получавших неоадьювантно с пембролизумабом до операции [61]. Они обнаружили, что неоадьювантная терапия пембролизумабом является безопасной и возможной опцией, а также что у 43 % пациентов наблюдается патоморфологический ответ на лечение после однократного введения пембролизумаба в неоадьювантном режиме. Проведено исследование CIAO по неоадьювантному применению дурвалумаба в сравнении с дурвалумабом и тремелиумабом, каждый из которых назначался на два цикла до операции у 28 пациентов, страдающих раком ротоглотки [62]. Промежуточные результаты, представленные на заседании Американского общества клинической онкологии 31 мая 2019 года, показали частоту объективного ответа 43 % с эквивалентной эффективностью с тремелиумабом или без него [62]. Лечебный патоморфоз наблюдался у 19 из 24 пациентов (79 %), а 57 % пациентов не получали адьювантную ЛТ после операции [62]. Другое небольшое исследование II фазы показало аналогичный уровень ответа (44 %) с использованием в неоадьювантном режиме ниволумаба с последующей хирургической резекцией [63].

Агонисты Toll-подобных рецепторов

Toll-подобные рецепторы (ТПР) представляют собой семейство рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета, которые помогают бороться с вирусными и другими патогенными микроорганизмами. Исследование Active8 было рандомизированным исследованием II фазы агониста TLR 8 мотолимода с режимом EXTREME или без него у 195 пациентов с Р/М плоскоклеточным раком головы и шеи [65]. Добавление мотолимода в режим EXTREME не улучшило ОВ в общей популяции. Тем не менее предварительный анализ подгрупп показал, что мотолимод улучшал медиану ОВ (15,2 против 12,6 месяца) у ВПЧ-положительных пациентов и у пациентов с реакциями в месте инъекции, указывающими на потенциальную активность в определенных группах пациентов [65].

Альтернативные стратегии комбинированной иммунотерапии

Разнообразные новые стратегии комбинации ИИКТ и других иммуностимулирующих агентов находятся в стадии реализации. Небольшие исследования I–II фаз показали обнадеживающие ответы на терапию ингибиторами ИКТ в комбинации с такими опциями, как агонистами TLR9 [66], различными терапевтическими вакцинами [67–69], антиEGFR-антителом цетуксимаб [70] или с мультикиназным антиVEGF-ингибитором ленватинибом [71]. Другие исследуемые костимулирующие агонисты включают ингибиторы OX40, CD 40L, CD 137, STING, IDO1 и STAT3 [64, 72].

Иммунотерапия в сочетании с облучением

Взаимодействие ЛТ с микроокружением опухоли является сложным и может как усиливать, так и подавлять иммунную систему. В некоторых случаях ЛТ может усиливать противоопухолевый иммунный ответ путем высвобождения цитокинов и опухолевых антигенов. Ингибиторы ИКТ исследуются в различных сочетаниях с излучением как при локальных рецидивах, так

и при метастатическом ПРГШ. К сожалению, в настоящее время данных об эффективности антиPD-1 и антиPD-L1-антител в сочетании с ЛТ мало.

В условиях Р/М ПРГШ, ЛТ в сочетании с ингибиторами ИКТ может вызывать реакцию как в облученных участках опухоли, так и в отдаленных необлученных участках [73]. Этот так называемый абскопальный эффект излучения возникает, когда излучение создает иммуностимулирующее микроокружение опухоли, за счет чего улучшаются системные противоопухолевые эффекты. При Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи абскопальный эффект был оценен в рандомизированном исследовании II фазы с участием 53 пациентов, получающих ниволумаб с или без стереотаксической ЛТ (СЛТ) [74]. Добавление СЛТ не улучшило эффективность. Частота объективного ответа при применении только ниволумаба составляла 27% по сравнению с 22% при сочетанном применении ниволумаба и СЛТ [74].

Ингибиторы ИКТ тестируются в различных сочетаниях с хирургическим вмешательством, ЛТ и химиотерапией при местнораспространенных процессах. По результатам исследования I фазы NRG-HN003 было показано, что добавление пембролизумаба к адъювантному сочетанному режиму «цисплатин / ЛТ» было возможно с управляемой токсичностью [75]. Данные по безопасности исследования I–II фазы GORTEC 2015–01 PembroRad и RTOG-3504 показали, что добавление антител против PD-1 к терапии цетуксимабом / ЛТ было возможно с управляемой токсичностью [76, 77]. Многочисленные продолжающиеся исследования III фазы оценивают возможное комбинирование ингибиторов PD-1 с ЛТ при местнораспространенном плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02952586, NCT3040999, NCT02999087, NCT03349710, NCT03258554). Среди этих исследований недавно завершилось включение пациентов в Javelin Head and Neck 100 с добавлением авелумаба к ЛТ при плоскоклеточном раке головы и шеи высокого риска, и результаты ожидаются в течение следующих 2 лет (NCT02952586).

KEYNOTE-412 / МК-3475–412 – другое рандомизированное исследование III фазы по добавлению пембролизумаба в неоадъювантном и адъювантном режиме по сравнению с плацебо к адъювантной ЛТ, в которое также недавно завершился набор пациентов (NCT03040999). Еще одно исследование, относящееся к нескольким типам местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи, CheckMate-358, также недавно завершило набор пациентов (NCT02488759). В нем оценивается неоадъювантное применение ниволумаба или комбинированной терапии ниволумабом и ингибитором CTLA-4 в сравнении с антиLAG3-терапией и антиCD-38-терапией при вирус-ассоциированных опухолевых заболеваниях, включая ВПЧ-ассоциированные и ВЭБ-ассоциированные опухоли.

Заключение

Иммунотерапия быстро меняет терапевтический ландшафт при плоскоклеточном раке головы и шеи, улучшая выживаемость и снижая токсичность по сравнению со стандартными методами лечения. В настоящее время ингибиторы ИКТ перешли из препаратов второй линии для Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи в препараты первой линии. ИИКТ исследуются при ранних стадиях плоскоклеточного рака головы и шеи, чтобы определить, может ли большее число пациентов получить эффект от лечения ими. Появляются данные об использовании ИИКТ при местнораспространенных заболеваниях в качестве интенсификации при заболеваниях с высоким риском или в качестве деинтенсификации для обеспечения снижения дозы или отмены химиотерапии или радиотерапии, и, возможно, проходящие сейчас исследования III фазы смогут вскоре изменить существующую практику.

Список литературы

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 9–22.
3. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Plati-

num-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–27.

4. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214–8.
5. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124–8.
6. Cannataro VL, Gaffney SG, Sasaki T, et al. APOBEC-induced mutations and their cancer effect size in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2019; 38: 3475–87.
7. Pan C, Issaeva N, Yarbrough WG. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers Head Neck* 2018; 3: 12.
8. Boichard A, Pham TV, Yeerna H, et al. APOBEC-related mutagenesis and neo-peptide hydrophobicity: implications for response to immunotherapy. *Oncotarget* 2019; 8: 1550341.
9. Cottin SC, Turcotte S, Douville P, et al. Predictors of circulating interleukin-6 levels in head and neck cancer patients. *Cancers Head Neck* 2018; 3: 3.
10. Whiteside TL. Immune cells in the tumor microenvironment. Mechanisms responsible for functional and signaling defects. *Adv Exp Med Biol* 1998; 451: 167–71.
11. Bauernhofer T, Kuss I, Henderson B, et al. Preferential apoptosis of CD56 dim natural killer cell subset in patients with cancer. *Eur J Immunol* 2003; 33: 119–24.
12. Ferris RL, Whiteside TL, Ferrone S. Immune escape associated with functional defects in antigen-processing machinery in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3890–5.
13. Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3293–304.
14. Leon X, Hitt R, Constenla M, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 418–24.
15. Lala M, Chirovsky D, Cheng JD, et al. Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): a systematic literature review. *Oral Oncol* 2018; 84: 108–20.
16. Seiwert TY, Burtneis B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 956–65.
17. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018; 119: 153–9.
18. Ferris RL, Blumenschein Jr. G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016; 375: 1856–67.
19. Baum J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1542–9.
20. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 393: 156–67.
21. Cohen E, Harrington K, Tournau C, et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): phase 3 KEYNOTE-040 trial. Madrid, Spain: European Society of Medical Oncology; 2017.
22. Ferris RL, Blumenschein Jr. G, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018; 81: 45–51.
23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Danciey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response

- evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
24. Baxi SS, Dunn LA, Burtress BA. Amidst the excitement: a cautionary tale of immunotherapy, pseudoprogression and head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016; 62: 147–8.
 25. Haddad R, Concha-Benavente F, Blumenschein Jr G, et al. Nivolumab treatment beyond RECIST-defined progression in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in CheckMate 141: a subgroup analysis of a randomized phase 3 clinical trial. *Cancer* 2019.
 26. Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogression is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1920–8.
 27. Saada-Bouzid E, Defaucheux C, Karabadjian A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017; 28: 1605–11.
 28. Xiang JJ, Uy NF, Minja FJ, et al. Hyperprogression after one dose of nivolumab in sinonasal cancer: a case report. *Laryngoscope* 2019.
 29. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein Jr G, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1104–15.
 30. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2018.
 31. Cohen EEW, Soulieres D, Tourneau CL, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) in KEYNOTE-040. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6013–6013.
 32. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 6000–6000.
 33. Burtress B, Harrington K, Greil R, et al. KEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Germany: European Society of Medical Oncology. Munich; 2018.
 34. Economopoulou P, Agelaki S, Perisanidis C, et al. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2016; 27: 1675–85.
 35. Chow LQ, Burtress B, Weiss J, et al. LBA31A phase IB study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients (PTs) with human papilloma virus (HPV)-positive and negative head and neck cancer (HNC). *Ann Oncol* 2014; 25.
 36. Roach C, Zhang N, Corigliano E, et al. Development of a Companion Diagnostic PD-L1 Immunohistochemistry assay for pembrolizumab therapy in non-small-cell lung cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24: 392–7.
 37. Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* 2019; 7: 184.
 38. Concha-Benavente F, Srivastava RM, Trivedi S, et al. Identification of the cell-intrinsic and extrinsic pathways downstream of EGFR and lFNgamma that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 1031–43.
 39. Ferris RL, Blumenschein G, Harrington K, et al. Abstract CT021: tumor-associated immune cell PD-L1 expression and peripheral immune profiling: analyses from CheckMate 141. *Cancer Res* 2017; 77: CT021–CT021.
 40. Yearley JH, Gibson C, Yu N, et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3158–67.
 41. Ratcliffe MJ, Sharpe A, Midha A, et al. Agreement between Programmed Cell Death Ligand-1 diagnostic assays across multiple protein expression cutoffs in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3585–91.
 42. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of blueprint phase 2 project. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1302–11.
 43. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, et al. antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3838–45.
 44. Gameiro SF, Ghasemi F, Barrett JW, et al. Treatment-naïve HPV+ head and neck cancers display a T-cell-inflamed phenotype distinct from their HPV- counterparts that has implications for immunotherapy. *Oncoimmunology* 2018; 7: e1498439.
 45. Burtress B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8646–54.
 46. Massarelli E, William W, Johnson F, et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 67–73.
 47. Aggarwal C, Cohen RB, Morrow MP, et al. Immunotherapy targeting HPV16/18 generates potent immune responses in HPV-associated head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 110–24.
 48. Prat A, Navarro A, Pare L, et al. Immune-Related Gene Expression Profiling After PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Carcinoma, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma. *Cancer Res* 2017; 77: 3540–50.
 49. Ferris RL, Licitra L, Fayette J, et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety in CheckMate 141 by Prior cetuximab use. *Clin Cancer Res* 2019.
 50. Le Tourneau C, Cohen EE, Harrington KJ, et al. Pembrolizumab for recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): post-hoc analyses of treatment options from the phase 3 KEYNOTE-040 trial. Germany: European Society for Medical Oncology. Munich; 2018.
 51. Argiris A, Li Y, Murphy BA, et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 262–8.
 52. Saba NF, Blumenschein GR, Guigay J, et al. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) in patients (pts) with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): analysis of CheckMate 141 by age. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6028–6028.
 53. Spano JP, Veyri M, Gobert A, et al. Immunotherapy for cancer in people living with HIV: safety with an efficacy signal from the series in real life experience. *AIDS* 2019; 33: F13–9.
 54. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 106.
 55. Segal NS, Ou SH, Balmanoukian AS, et al. Safety and efficacy of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3011–3011.
 56. Licitra LF, Haddad RI, Even C, et al. EAGLE: a phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 6012–6012.
 57. Siu LL, Even C, Mesia R, et al. Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1-low/negative recurrent or metastatic HNSCC: the phase 2 CONDOR randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018.
 58. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252–64.
 59. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122–33.
 60. Squibb B-M. Bristol-Myers Squibb reports first quarter financial results; 2019.
 61. Uppaluri R, Zolkind P, Lin T, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2017; 35: 6012.
 62. Ferrarotto R, Bell D, Rubin ML, et al. Checkpoint inhibitors assessment in oropharynx cancer (CIAO): safety and interim results. *J Clin Oncol* 2019; 37: 6008–6008.
 63. Horton JD, Knochelmann H, Armeson K, et al. Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2574–2574.
 64. Hamid O, Bauer TM, Spira AI, et al. Epcadostat plus pembrolizumab in patients with SCCHN: preliminary phase I/II results from ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol* 2017; 35: 6010–6010.
 65. Ferris RL, Saba NF, Gillitz BJ, et al. Effect of adding motolimod to standard combination chemotherapy and cetuximab treatment of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: the active8 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1583–8.
 66. Cohen E, Bishnoi S, Laux DE, et al. Abstract CT098: phase Ib/II, open label, multicenter study of intratumoral SD-101 in combination with pembrolizumab in anti-PD-1 treatment naïve patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Res* 2018; 78: CT098–CT098.
 67. Massarelli E, William W, Johnson F, et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018.
 68. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2433–44.
 69. Harrington KJ, Hingorani M, Tanay MA, et al. Phase I/II study of oncolytic HSV GM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4005–15.
 70. Sacco AG, Chen R, Ghosh D, et al. An open label, nonrandomized, multi-arm, phase II trial evaluating pembrolizumab combined with cetuximab in patients with recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): results of cohort 1 interim analysis. *J Clin Oncol* 2019; 37: 6033–6033.
 71. Taylor MH, Rasco DW, Brose MS, et al. A phase Ib/2 trial of enavatib plus pembrolizumab in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6016–6016.
 72. Davis RJ, Ferris RL, Schmitt NC. Costimulatory and coinhibitory immune checkpoint receptors in head and neck cancer: unleashing immune responses through therapeutic combinations. *Cancers of the Head Neck* 2016; 1: 12.
 73. Demaria S, Kawashima N, Yang AM, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 728–34.
 74. McBride SM, Sherman EJ, Tsai CJ, et al. A phase II randomized trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus nivolumab alone in metastatic (M1) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2018; 36.
 75. Bauman JE, Harris J, Uppaluri R, et al. NRG-HN003: phase I and expansion cohort study of adjuvant cisplatin, intensity-modulated radiation therapy (IMRT), and MK-3475 (Pembrolizumab) in high-risk head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 6023–6023.
 76. Sun XS, Sire C, Tao Y, et al. A phase II randomized trial of pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): first results of the GORTEC 2015-01 'PembroRad' trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6018–6018.
 77. Ferris RL, Gillison ML, Harris J, et al. Safety evaluation of nivolumab (Nivo) concomitant with cetuximab-radiotherapy for intermediate (IR) and high-risk (HR) locally-advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): RTOG 3504. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6010–6010.

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Митрофанов А.С., Бекяшева З.С., Левченко Е.В. Иммуноterapia при местнораспространенном, рецидивном и метастатическом раке головы и шеи: последние достижения и будущие направления. Медицинский алфавит. 2020 (20): 60–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-60-69>.

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Mitrofanov A.S., Bekyasheva Z.S., Levchenko E.V. Immunotherapy for regional, recurrent and metastatic head and neck cancer: recent advances and future directions. Medical alphabet. 2020; (20): 60–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-60-69>.



ТРЕТИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

МОСКВА / 21-25 сентября / 2020



- V Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Интервенционные радиологические технологии: современный взгляд»
- Пленум правления Ассоциации онкологов России
- Пленум Правления АДИОР
- Общее собрание ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- IX Всероссийский конгресс с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»
- Сессия с международным участием «Концепция снижения риска в профилактике рака и улучшении прогноза онкологических больных»
- Школа по обучению канцер-реgistру
- Школа по радиотерапии
- Школа ESTRO
- Всероссийская онкоурологическая школа
- Конгресс PATPO
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастер-классы
- Конгресс по кардиоонкологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торако-абдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- II Съезд молодых онкологов (АМО)
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конференция «Нейроонкология»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция тераностика и биобанкинг в онкологии
- Конференция по иммунотерапии
- Конгресс по паллиативной медицине
- Конференция по реабилитации в хирургии
- Конференция по реабилитации после лучевой терапии
- Конгресс организаторов здравоохранения в онкологии
- Конференция по карциноматозу

Организаторы



АОР | Ассоциация
Онкологов
России

По вопросам участия обращайтесь: Валерия Карева, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 290
E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru

МОСКВА • КРОКУС ЭКСПО

XXIV

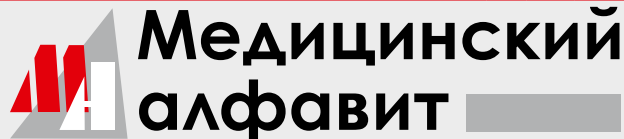
11-13
НОЯБРЯ

**РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС – 2020**



WWW.ROSONCOWEB.RU

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обзор» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»
- ☐ Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Р/с № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
Кассир	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Р/с № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
Кассир	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

ИКЗЕМПРА®

возможность преодолеть
резистентность



**Сильная духом
как и ее терапия**

- повышение частоты объективных ответов до 35-43% ($p < 0,0001$)^{1,2}
- увеличение выживаемости без прогрессирования до 6,2 мес. ($p = 0,0005$)² и снижение риска прогрессирования заболевания на 25% ($p = 0,0003$)¹
- в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом увеличение общей выживаемости до 14 мес. ($OR = 0,76$; 95% ДИ, 0,6-0,96)² и снижение риска смерти на 15% ($OR = 0,85$; 95% ДИ, 0,75-0,98, $p = 0,0231$)²

Терапия местно-распространенного и метастатического РМЖ при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину

Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)³

Регистрационный номер: ЛП-000585

Торговое название: Икземпра® (Ixemptra®)

Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01DC04

Икземпра® (иксабепилон) - представитель класса эпотионов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам BIII-изоформу, обладает низкой чувствительностью к факторам опухолевой устойчивости (MRP-1 и P-gp), а также антиангиогенным эффектом, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. Показания к применению: Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии: в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии таксанами, антрациклинами; в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата Икземпра® - 40 мг/м² в виде 3-х часовой в/в инфузии каждые 3 недели. Коррекцию дозы проводят в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови. Необходимо снизить дозу на 20% в случае развития: нейтропатии 2 степени ≥ 7 дней и 3 степени < 7 дней, любой токсической реакции 3 степени, нейтропении < 500 клеток/мкл в течение ≥ 7 дней, фебрильной нейтропении, количества тромбоцитов < 25000 /мкл или тромбоцитов < 50000 /мкл с кровотечением. Если токсические реакции рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере её не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Икземпра®.

При повышении АСТ и АЛТ требуется коррекция дозы согласно инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: Выраженная (3-4 степени) гиперчувствительность в анамнезе к Кремофору EL или его производным; абсолютное количество нейтрофилов < 1500 клеток/мкл или тромбоцитов < 100000 клеток/мкл; в комбинации с капецитабином: при активности АСТ или АЛТ в 2,5 раза $> \text{ВГН}$, или сывороточного билирубина $> \text{ВГН}$; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет. С осторожностью: сахарный диабет (СД), нейтропения, печеночная недостаточность, нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Побочное действие: Наиболее частые ($> 20\%$ пациентов) нежелательные явления при монотерапии: периферическая нейропатия, в основном, сенсорная, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алоpecia, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея. У $> 20\%$ пациентов на комбинированной терапии также развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизестезия, анорексия, боли в животе, поражения ногтей, запор. Очень частые ($\geq 1/10$) и частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$) побочные явления: нейтропения (в т.ч. фебрильная), тромбоцитопения, анемия, лейкопения; головные боли; периферическая двигательная нейропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница; алоpecia; синдром эритродизестезии пальцев рук и ног; гиперпигментация, высыпания, зуд, шелушение кожи; поражение ногтей; боли скелетных мышц; одышка, кашель; анорексия; дегидратация; абдоминальные боли, тошнота; ГЭРБ; ИВДП; лихорадка, отек, боли в области грудины, слезотечение; гиперчувствительность. Особые указания: Всем пациентам проводят премедикацию блокаторами H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов. При развитии реакций гиперчувствительности при последующих циклах вводят глюкокортикостероиды, возможно увеличение времени инфузии. Миелосупрессия дозозависима. При СД или уже имеющейся нейропатии повышен риск тяжелой нейропатии. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейропатии - снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °C до 8 °C. Срок годности: 3 года.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Икземпра® просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506, Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru

Литература: 1. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. J. Clin. Oncol. 2007;25(33):5210-1
2. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., et al. J. Clin. Oncol. 2010;28(20):3256-63
3. Инструкция по медицинскому применению препарата иксабепилон (Икземпра) от 18.10.2016

КИТРУДА®

меняет представления о выживаемости

Показания к применению препарата Китруда®¹



* Препарат Китруда® имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-061119

Торговое название: Китруда®. **МНН** – пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению:** Меланома - лечение взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов после хирургического лечения. **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** - в комбинации с химиотерапией (препаратом платины и пемтресксом) в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ; в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK). В качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию. **Мелкоклеточный рак легкого** - для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, которые ранее получали две или более линии терапии. **Рак головы и шеи** - рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ)** - у взрослых и детей с рефрактерной КЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более линий предшествующей терапии. **Уротелиальная карцинома** - метастатическая уротелиальная карцинома при невозможности проведения химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 10) или при невозможности проведения химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Для лечения пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** - рецидивирующая метастатическая аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидином и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетной терапии препаратами анти-HER2/неи. **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** - у пациентов с распространенными опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию. **Гепатоцеллюлярная карцинома** - при прогрессировании на анти-ангиогенной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). **Рак шейки матки** - рецидивирующий или метастатический рак шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии. **Печечно-клеточный рак** - в комбинации с акситинибом показан в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным печечно-клеточным раком (ПКР). **Противопоказания:** Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении КЛХ – менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. **Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. **Побочное действие:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 4948 пациентов с распространенной меланомой, меланомой 3-й стадии после хирургического лечения (адъювантная терапия), НМРЛ, КЛХ, уротелиальной карциномой или раком головы и шеи. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($> 10\%$) при применении препарата Китруда® были утомляемость (34,1%), сыпь (22,7%), тошнота (21,7%), диарея (21,5%) и зуд (20,2%). Большинство сообщенных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с химиотерапией изучалась в клинических исследованиях у 731 пациента с НМРЛ. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (49%), анемия (48%), усталость (38%), запор (34%), диарея (31%), нейтропения (29%) и снижение аппетита (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), снижение аппетита (30%), синдром ладонно-подошвенной эритродисестезии (28%), тошнота (28%). Данные по иммуноопосредованным нежелательным реакциям основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз – 10,4%, гипертиреоз – 4,0%, пневмонит – 3,7%, колит – 2,0%, гепатит – 0,8%, гипопигментация – 0,6%, нефрит – 0,3%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые кожные реакции – 1,3%; тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. RU-KEY-00265_12.2019



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.msdu.ru.

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

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00311_01.2020