

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 29 / 2020



**DIAGNOSTICS
& cancer therapy**

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (3)



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

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com



МКРР – метастатический колоректальный рак.



PP-STI-RU-0036-1

ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

СТИВАРГА® – достоверное увеличение общей выживаемости у пациентов с МКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:303-312.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®

Международное непатентованное наименование: регорафениб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует), совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* лейкопения, алоpecia, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, периферическая нейропатия, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагнемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 27.06.2019.

Производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР».

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 231 1200.

www.pharma.bayer.ru



Серии журналов для специалистов
Серия «Диагностика и онкотерапия» (3)
МА № 29 (443)

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед», тел. +7 (495) 616-48-00
e-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94
Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала «Медицинский алфавит»
А.С. Ермолов

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.
Крижели 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.
Плавунко 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, medalfavit@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 статье, ответственность несет автор.

Подписан в печать 30 сентября 2020 года.

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

Содержание

- 5 Поздние линии терапии метастатического колоректального рака в условиях COVID-19: начать нельзя откладывать (где поставить запятую?)**
Е. В. Артамонова
- 13 Влияние IMRT- и VMAT-технологий на выбор суммарной очаговой дозы лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком анального канала**
В. В. Глебовская, С. И. Ткачев, Т. Н. Борисова, О. П. Трофимова, С. М. Иванов, С. Б. Алиева, Д. С. Романов, З. З. Мамедли, С. С. Гордеев, Н. С. Бесова
- 21 Хирургия и метастазы рака желудка в печени**
Ф. М. Джураев, С. Л. Гуторов, Е. И. Борисова, Г. Г. Хакимова
- 25 Первый опыт применения вакуумной аспирационной биопсии молочной железы под МТР-наведением**
М. Л. Мазо, О. Э. Якобс, О. С. Пучкова, М. В. Фельдшеров, Е. В. Кондратьев
- 32 Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном раке молочной железы и его влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии**
Е. И. Коваленко, Е. В. Артамонова, Т. Н. Заботина, З. Г. Кадагидзе, С. Г. Багрова, М. В. Киселевский, И. К. Воротников, Д. А. Денчик, В. И. Кузьмина, Е. Н. Захарова, Э. К. Шоуа, Я. А. Жуликов, М. В. Хорошилов, А. В. Егорова, В. А. Хайленко
- 38 Использование ботулинического токсина типа А при реконструктивных операциях у больных раком молочной железы (обзор литературы)**
П. О. Далгатова, М. В. Старкова, М. Ю. Власова, А. Д. Зикиряходжаев, Г. С. Алексеева, И. В. Решетов, Ф. Н. Усов, К. В. Максимов
- 44 Аффективные нарушения как предиктор риска развития онкологических заболеваний на примере злокачественных опухолей поджелудочной железы**
А. В. Павловский, В. Е. Моисеенко, С. А. Попов, Ф. Ш. Гаджиева, Г. В. Руквишников, Г. Э. Мазо, А. Е. Ковенко
- 48 Опухоли червеобразного отростка: современные представления об особенностях клинического течения, диагностики, лечения и прогнозе (обзор литературы)**
Г. В. Чубакова, С. Б. Поликарпова, Н. А. Козлов
- 54 Особенности клинического течения, морфологической диагностики и факторы прогноза нейроэндокринных новообразований редких локализаций**
Д. В. Аббасова, С. Б. Поликарпова, Н. А. Козлов, Е. В. Артамонова, В. Ю. Кирсанов, В. В. Селиванова, И. П. Коваленко
- 61 ESR1-мутация как потенциальный предсказательный маркер для выбора тактики лечения при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном раке молочной железы**
И. В. Колядина, И. В. Поддубная
- 68 ESR1 mutation as potential predictive marker for choice of treatment tactics in hormone-resistant HR+/HER2-negative breast cancer (на английском языке)**
I. V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya
- 74 Подписка**

Contents

- 5 Late COVID-19 metastatic colorectal cancer therapy: to start or to delay?**
E. V. Artamonova
- 13 Impact of IMRT- and VMAT technologies on selection of total dose of radiation therapy in patients with squamous cell carcinoma of anal canal**
V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachev, T. N. Borisova, O. P. Trofimova, S. M. Ivanov, S. B. Alieva, D. S. Romanov, Z. Z. Mamedli, S. S. Gordeev, N. S. Besova
- 21 Surgery and metastases of stomach cancer in liver**
F. M. Dzhuraev, S. L. Gutorov, E. I. Borisova, G. G. Khakimova
- 25 First experience with MRI-guided vacuum aspirated breast biopsy**
M. L. Mazo, O. E. Jacobs, O. S. Puchkova, M. V. Feldsherov, E. V. Kondratyev
- 32 Subpopulation composition of tumor-infiltrating lymphocytes in luminal breast cancer and its effect on effectiveness of neoadjuvant chemotherapy**
E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova, T. N. Zabolina, Z. G. Kadagidze, S. G. Bagrova, M. V. Kiselevsky, I. K. Vorotnikov, D. A. Denchik, V. I. Kuzmina, E. N. Zakharova, E. K. Shoua, M. V. Khoroshilov, A. V. Egorova, V. A. Haylenko
- 38 Use of botulinum toxin type A in reconstructive surgery in patients with breast cancer (literature review)**
P. O. Dalgatova, M. V. Starkova, M. Yu. Vlasova, A. D. Zikiryakhodzhayev, G. S. Alekseeva, I. V. Reshetov, F. N. Usov, K. V. Maksimov
- 44 Affective disorders as risk predictor of developing cancer on example of malignant tumors of pancreas**
A. V. Pavlovsky, V. E. Moiseenko, S. A. Popov, F. Sh. Gadzhieva, G. V. Rukavishnikov, G. E. Mazo, A. E. Kovenko
- 48 Tumors of appendix: modern understanding about features of clinical course, diagnosis, treatment and prognosis (literature review)**
G. V. Chubakova, S. B. Polikarpova, N. A. Kozlov
- 54 Features of clinical course, morphological diagnosis and prognosis factors for neuroendocrine neoplasms of rare localizations**
D. V. Abbasova, S. B. Polikarpova, N. A. Kozlov, V. Yu. Kirsanov, V. V. Selivanova, I. P. Kovalenko
- 61 ESR1 mutation as potential predictive marker for choice of treatment tactics in hormone-resistant HR+/HER2-negative breast cancer (in Russian)**
I. V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya
- 68 ESR1 mutation as potential predictive marker for choice of treatment tactics in hormone-resistant HR+/HER2-negative breast cancer (in English)**
I. V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya
- 74 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, OCOFC

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 «ГКБ 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. ПНИЛ «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 «МОНКИ 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 ООВО «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 – филиала 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 – филиала 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»

Семиглазова 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 – филиала 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

Cheremisyn 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 anti-HER2-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-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Поздние линии терапии метастатического колоректального рака в условиях COVID-19: начать нельзя откладывать (где поставить запятую?)



E. V. Artamonova

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹, проф. кафедры², зав. кафедрой³

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

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

³Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», г. Москва

Late COVID-19 metastatic colorectal cancer therapy: to start or to delay?

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 Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky; Moscow, Russia

Резюме

В условиях пандемии COVID-19 важной опцией системной терапии метастатического колоректального рака после оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов ± таргетные препараты является мультикиназный ингибитор регорафениб. Препарат обеспечивает комплексную блокаду онкогенеза, ангиогенеза и опухолевого микроокружения. В двух рандомизированных исследованиях III фазы регорафениб достоверно увеличил продолжительность жизни пациентов с мКРР, его эффективность не зависела от мутационного статуса и других факторов и была подтверждена в широких наблюдательных программах. Новые стратегии иммунотерапии и иммунотаргетной терапии, оцененные в исследовании III фазы IMblaze, не показали каких-либо преимуществ перед регорафенибом, который назначался в контрольной группе в качестве наилучшего стандарта терапии, а медиана ОВ для регорафениба составила 8,51 месяца и была выше, чем в базовом исследовании CORRECT (6,40 месяца). Назначение в первой линии терапии триплета FOLFOXIRI позволяет применять регорафениб во второй линии. Данные о иммуноопосредованных механизмах действия препарата, связанных с блокадой иммуносупрессивных эффектов ангиогенеза, а также исследования по оптимизации последовательности различных опций терапии выдвигают регорафениб на более ранний этап лечения мКРР, до повторного назначения уже использованных химиопрепаратов или анти-EGFR антител. По мнению экспертов, регорафениб обладает повышенной активностью в более ранних линиях терапии по сравнению с более поздними линиями, когда пациенты, как правило, получают меньшую пользу от лечения.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, поздние линии терапии, регорафениб.

Summary

In the context of the COVID-19 pandemic, the multikinase inhibitor regorafenib is an important option for systemic treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) after oxaliplatin, irinotecan, and fluoropyrimidine ± biologics. Regorafenib inhibits various protein kinases implicated in oncogenesis, angiogenesis, and the tumour microenvironment. In two placebo-controlled, randomized, phase III trials treatment with regorafenib was associated with prolonged overall survival and progression-free survival in heavily pretreated patients and clinical benefit was consistent across various patient subgroups. The benefit provided by regorafenib was confirmed in observational studies designed to characterize safety and effectiveness in an unselected, real-world population of patients with mCRC. Both immunotherapy (atezolizumab) or combination of target plus immunotherapy (cobimetinib plus atezolizumab) did not prolong overall survival compared to regorafenib in phase III trial IMblaze, where regorafenib was used as the standard of care in the control arm because it is approved globally in the treatment setting tested in the study. New data show that regorafenib can positively interfere with the immunosuppressive state, increasing the immunosensitivity of the tumor or the tumor microenvironment. Regorafenib has increased activity in earlier lines of therapy vs later lines of therapy (when patients tend to benefit to a lesser degree) and clinical data provide evidence for the use of regorafenib before chemotherapy rechallenge or anti-EGFR monotherapy.

Key words: metastatic colorectal cancer, late treatment lines, regorafenib.

Современное системное лечение принципиально меняет судьбу подавляющего большинства пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), так как дает шанс на излечение в случае достижения резектабельности опухолевых очагов или статистически значимо продлевает продолжительность жизни при нерезектабельном поражении, позволяя перевести процесс в хроническую форму. Основой такого результата является современная кон-

цепция последовательной смены интенсивных и поддерживающих режимов химиотерапии, применение таргетных препаратов, а также использование всех возможных лечебных опций у каждого пациента.

Выбор лечебной тактики при мКРР определяется целым рядом факторов, включая цель терапии, общее состояние пациента, мутационный статус и локализацию первичной опухоли [1, 2]. АнтиVEGF моноклональные

антитела (МКАт) назначаются независимо от наличия или отсутствия мутаций *RAS* и *BRAF*, антиEGFR – только при диком типе *RAS* и *BRAF* [1–5]. По последним данным, неэффективность антиEGFR антител в первой или второй линиях лечения может быть связана не только с мутациями *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, но также и с амплификацией *HER2* [5]. Важным моментом для принятия решения является также локализация первичной опухоли: так,

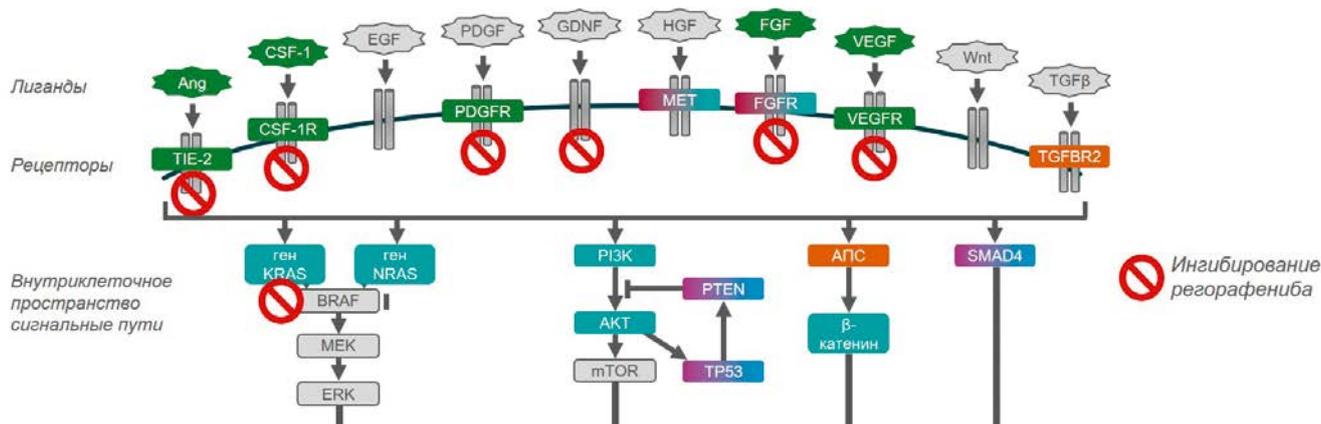


Рисунок 1. Механизм действия регорафениба: комплексная блокада рецепторов онкогенеза, ангиогенеза и опухолевого микроокружения.

пациенты с правосторонними опухолями имеют худший прогноз, кроме того, в этой группе при отсутствии мутаций *RAS* и *BRAF* отмечается проигрыш в показателях выживаемости при назначении антиEGFR-антител по сравнению с антиVEGF-препаратами в отличие от левосторонних опухолей, где антиEGFR МКАт имеют достоверные преимущества. Новой опцией для пациентов с мКРП является иммунотерапия: ингибиторы контрольных точек иммунитета демонстрируют впечатляющие результаты при опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности / дефицитом системы репарации ДНК (MSI-H/dMMR) [6, 7].

К сожалению в большинстве случаев метастазы КРП носят нерезектабельный характер, кроме того, после выполнения резекции R0 нередко отмечается дальнейшее прогрессирование процесса, что требует последовательного проведения нескольких линий системной терапии. В первой линии обычно назначается один из химиотерапевтических дуэтов + моноклональные антитела (МКАт), значительно реже используется триплет FOLFOXIRI ± таргетные препараты. Интересно, что такой известный эксперт, как А. Grothey [5], в первой линии лечения мКРП с первичной опухолью правосторонней локализации назначает именно триплет FOLFOXIRI ± бевацизумаб, независимо от генетического профиля, оставляя дуэтом только для пациентов, которые не могут перенести более интенсивный режим [5]. Поддерживающая терапия должна рассматриваться у всех пациентов, получивших дуэтом или триплет в первой линии. Показано, что поддержка фторпиримидином ± беваци-

зумаб после 3–4 месяца интенсивной терапии не уступает продолжению первичной комбинации до прогрессирования болезни [8]. Основным принципом второй линии лечения является смена цитостатика (с оксалиплатина на иринотекан и наоборот) ± биологические препараты. Для опухолей с мутацией в гене *BRAF* важной опцией является назначение лекарственных комбинаций антиBRAF и антиEGFR препаратов (или в составе режима «иринотекан + цетуксимаб + вемурафениб», или в составе схемы с антиMEK – дабрафениб + траметиниб + панитумумаб).

Возможности поздних линий лечения мКРП

Даже самые современные режимы не могут предотвратить рано или поздно наступающее прогрессирование болезни при нерезектабельных метастазах, при этом значительная часть пациентов находятся в удовлетворительном или хорошем общем состоянии и могут (и хотят) продолжать терапию. Вариантами выбора поздних линий системного лечения мКРП являются антиEGFR МКАт у больных без мутации *RAS*, если они не применялись в первой и второй линиях в составе комбинаций, мультикиназный ингибитор регорафениб, новый фторпиримидин TAS-102 и иммунотерапия при опухолях MSI-H/dMMR (если не была использована во второй линии). Интересно, что при обсуждении роли антиEGFR МКАт на Всемирном конгрессе по опухолям желудочно-кишечного тракта (WGIC, 2016) эксперты отметили, что относительный выигрыш от назначения антиEGFR

препаратов во второй линии в комбинации с инфузионным дуэтом или в третьей и четвертой линиях в монотерапии примерно одинаков [10].

Важнейшей эффективной опцией системной терапии, доказанно увеличивающей продолжительность жизни интенсивно предлеченных больных с мКРП, является таргетный препарат регорафениб. Регорафениб характеризуется многокомпонентным механизмом действия и ингибирует различные тирозинкиназы, вовлеченные в регуляцию и активацию онкогенеза (KIT, RET, RAF1, BRAF и BRAF_{v600E}), ангиогенеза (VEGFR 1, VEGFR 2, VEGFR 3 и TIE 2) и опухолевого микроокружения (PDGFR и FGFR). Результатом являются прямой антипролиферативный эффект, а также блокада ангиогенеза и микроокружения опухоли [11], *рис. 1*.

По данным рандомизированного клинического исследования III фазы CORRECT [12–16], в популяции интенсивно-предлеченных пациентов регорафениб, по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией, достоверно увеличил общую выживаемость (медианы ОВ равны 6,4 и 5,0 месяца соответственно, отношение рисков [ОР] = 0,77; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,64–0,94; $p = 0,0052$). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от назначения регорафениба регистрировался во всех подгруппах независимо от характера предшествующей терапии, числа линий и мутационного статуса. При оценке выживаемости без прогрессирования (ВБП) снижение риска прогрессирования и смерти при назначении регорафениба по сравнению с наилучшей

поддерживающей терапией достигло 51% (ОР = 0,49; 95% ДИ: 0,42–0,58; $p < 0,0001$). Эффективность регорафениба не зависела от мутационного статуса: отмечено увеличение показателей выживаемости как при диком типе *KRAS* (медиана ОВ 7,3 против плацебо 5,0 месяца, ОР = 0,653; 95% ДИ: 0,476–0,895; медиана ВБП 2,0 против плацебо 1,8 месяца, ОР = 0,475; 95% ДИ: 0,362–0,623), так и у больных с мутацией (медианы ОВ для регорафениба и плацебо составили 6,2 и 5,1 месяца, ОР = 0,867; 95% ДИ: 0,670–1,123; медианы ВБП для регорафениба и плацебо – 1,9 и 1,7 месяца, ОР = 0,525; 95% ДИ: 0,425–0,649). Основными нежелательными явлениями в группе регорафениба были ладонно-подошвенный синдром, слабость, диарея, анорексия, изменения голоса, повышенные артериального давления, мукозит и сыпь или шелушение. Большинство нежелательных явлений регистрировались в начале курса лечения и регрессировали в результате коррекции дозы или временного прекращения приема препарата. Показатели качества жизни не снижались на фоне терапии.

Второе РКИ III фазы CONCUR [17], включавшее представителей азиатской популяции, подтвердило полученные результаты, а подгрупповой анализ продемонстрировал впечатляющее снижение риска смерти в том числе у пациентов, не получавших ранее таргетной терапии (важное наблюдение, так как в реальной клинической практике встречаются больные, которые по разным причинам не могут получать антиVEGF или антиEGFR МКАт). Результаты рандомизированных исследований были подкреплены широкомасштабными наблюдательными программами CONSIGN ($n = 2872$), REBECCA ($n = 654$) и др., подтвердившими высокую эффективность и хорошую переносимость регорафениба в реальной клинической практике [18–20].

По данным РКИ III фазы, еще два препарата доказанно увеличили продолжительность жизни предлеченных пациентов с мКРП по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией. Однако в исследовании по оценке нового фторпиримидина TAS-102 предшествующая терапия должна была включать в обязательном порядке только цитостатики 5-фторурацил, оксалиплатин

и иринотекан, а вот необходимость применения антиVEGF и антиEGFR МКАт никак не оговаривалась [21]. В другом РКИ цетуксимаб достоверно увеличил ОВ по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией (медианы ОВ 6,1 и 4,6 месяца, ОР 0,77; $p = 0,005$), однако перекрест в этом исследовании был запрещен, то есть пациенты контрольной группы не могли получать антиEGFR МКАт [22]. Необходимо также помнить, что возможность назначения антиEGFR ограничивается популяцией с диким типом *RAS*. Большинство других исследований различных вариантов «терапии спасения» больных мКРП представляют собой однорукавные проспективные или ретроспективные программы, а также исследования II фазы с небольшим числом наблюдений и относительно низкой доказательной базой [23].

Интересно, что в клинической практике для пациентов с правосторонней локализацией опухоли, которые получали в первой линии триплет FOLFOXIRI + бевацизумаб, A. Grothey рекомендует избегать немедленного продолжения химиотерапии и предпочитает вместо этого назначить регорафениб или трифлуридин/типирацил [5]. Автор пишет, что в своей практике он предпочитает начинать с регорафениба, а не трифлуридина/типирацила, главным образом из-за того, что регорафениб обладает повышенной активностью в более ранних линиях терапии по сравнению с более поздними линиями, когда пациенты, как правило, получают меньшую пользу от лечения. Напротив, трифлуридин/типирацил, по-видимому, сохраняет свою активность даже в более поздних линиях терапии мКРП [5].

Новые исследования поздних линий лечения мКРП

Как мы уже отмечали ранее, ингибиторы контрольных точек иммунитета продемонстрировали высокую эффективность в подгруппе мКРП с высоким уровнем микросателлитной нестабильности / дефицитом системы репарации ДНК (MSI-H/dMMR), а вот существенных успехов в отношении опухолей со стабильной системой репарации ДНК (MSS) достигнуть пока не удалось. Так, в РКИ III фазы IMblaze370 оценили эффективность и безопасность кобиметиниба в комбинации с атезолизумабом

(рукав 1) и монотерапии атезолизумабом (рукав 2) в сравнении с регорафенибом (группа контроля – рукав 3), который использовался именно в качестве стандарта, то есть наилучшего лечения группы сравнения [24]. Включались пациенты с нерезектабельным мКРП преимущественно MSS, которые ранее получали фторпиримидин, оксалиплатин и иринотекан. Осуществлялась рандомизация на три группы: комбинацию антиPD-L1 атезолизумаба с ингибитором MEK1/MEK2 кобиметинибом ($n = 183$), монотерапию атезолизумабом ($n = 90$) или регорафенибом ($n = 90$). Первичная конечная точка исследования не была достигнута: общая выживаемость в сравниваемых группах не различалась, медианы ОВ составили 8,87 месяца при применении атезолизумаба плюс кобиметиниб, 7,10 месяца на монотерапии атезолизумабом и 8,51 месяца при применении регорафениба. Различий в ВБП также не зарегистрировано. Мы приводим это исследование, так как именно регорафениб был выбран в качестве стандарта лечения для группы сравнения (то есть наилучшего вида терапии, который используется для группы контроля). При этом новые стратегии иммунотерапии и иммуно-таргетной терапии не показали каких-либо преимуществ перед регорафенибом. Необходимо также отметить, что медиана ОВ в группе регорафениба составила 8,51 месяца и была выше, чем в базовом исследовании CORRECT (6,40 месяца).

Сводные данные результатов клинического применения регорафениба в рандомизированных исследованиях III фазы представлены на рис. 2 и 3.

Повторное применение химиотерапии и преимущества более раннего назначения регорафениба, новые данные по иммуноопосредованным эффектам препарата

Одной из важных лечебных опций эксперты называют возможность повторного применения уже использованных цитостатиков. Эта стратегия не вызывает сомнений в случаях, когда терапия была прекращена по причинам, не связанным с прогрессированием, и может также оказаться полезной, если пациент когда-то отвечал на лечение. Возникает вопрос, что использовать раньше: назначить регорафениб или применить речеллендж?

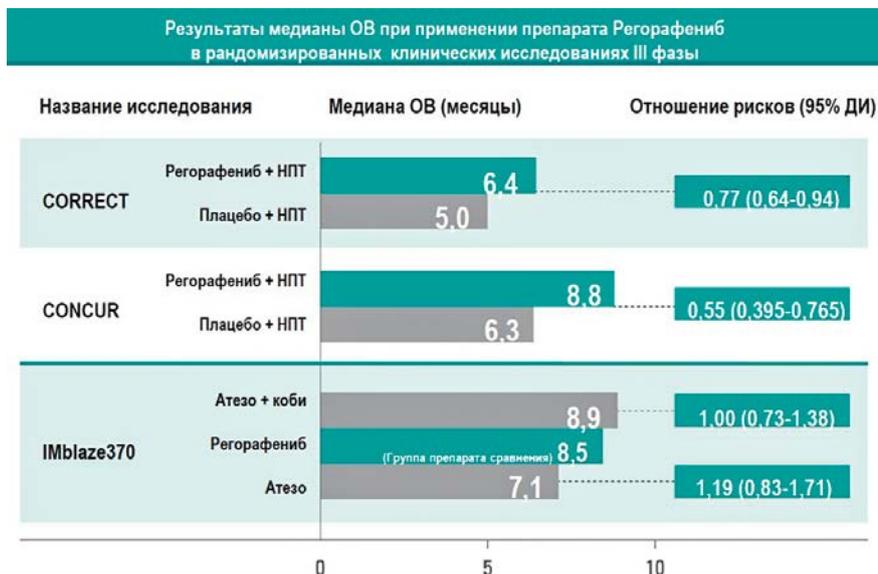


Рисунок 2. Медианы общей выживаемости в рандомизированных исследованиях регорафениба III фазы.

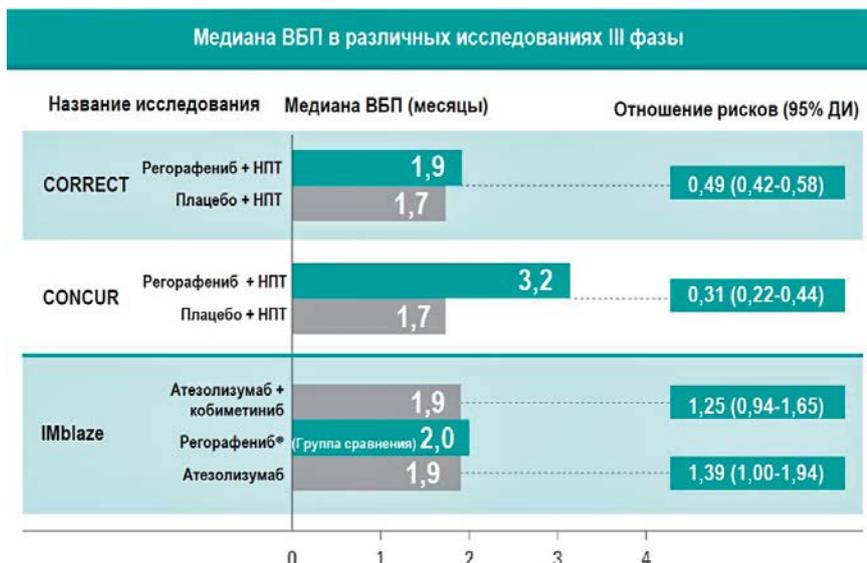


Рисунок 3. Медианы выживаемости без прогрессирования в рандомизированных исследованиях регорафениба III фазы.

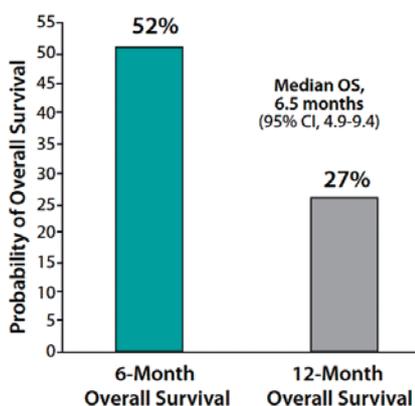


Рисунок 4. Общая выживаемость после отмены регорафениба в ретроспективном обзоре серии случаев пациентов с метастатическим колоректальным раком. Из Kidd M. и соавт. ASCO GI abstract 678. J Clin Oncol. 2015; 33 (3 suppl.).

Kidd с коллегами [25] опубликовали обзор серии наблюдений пациентов с мКРР, получавших лечение в клинике Майо, MD Anderson и Университете Южной Калифорнии. В этом обзоре анализировалась эффективность химиотерапии, назначенной после регорафениба. Частота объективного ответа и клинические исходы / прогрессирование заболевания определялись исследователями путем анализа результатов обследований и записей из историй болезни. Всего было идентифицировано 173 пациента. Из них 11 (6%) на момент анализа продолжали лечение регорафенибом, а 98 (57%) не получали последующую терапию. В общей сложности

64 (37%) пациента получили лечение после регорафениба, из них 31 – в рамках клинических исследований I фазы, и 33 – стандартную одобренную терапию в реальной клинической практике. Последние случаи были проанализированы на предмет оценки объективного эффекта. У 20 (61%) из этих 33 пациентов был зарегистрирован частичный ответ или стабилизация болезни, у 11 (33%) развилось прогрессирование. Два (6%) пациента не были оценены. Медиана общей выживаемости пациентов, получавших после регорафениба стандартную терапию, составила 6,5 месяца (95% ДИ: 4,9–9,4). Вероятность дожить неуклонно снижалась с увеличением времени после прекращения приема регорафениба и составила 72% через 3 месяца, 52% через 6 месяцев и 27% через 12 месяцев (рис. 4). Авторы этого совместного ретроспективного обзора пришли к выводу, что дальнейшее лечение после регорафениба может быть рассмотрено у соответствующих пациентов. В некоторых случаях пациенты реагировали на лечение, которое они уже получали в более ранней линии терапии.

Интересный ретроспективный анализ был представлен Tai с соавт. [26]. Авторы сравнили две последовательности терапии пациентов с интенсивно предлеченным прогрессирующим мКРР: первый – регорафениб, затем другая терапия ($n = 136$) или первый – модифицированный FOLFOXIRI с редукцией доз (riFOLFOXIRI) ($n = 55$), а затем регорафениб.

Цель работы: определить, обеспечивает ли один из подходов преимущество в выживаемости при лечении рефрактерного мКРР (включались пациенты, рефрактерные к иринотекану, оксалиплатину и фторурацилу, а также бевацизумабу и цетуксимабу в случае RAS дикого типа). Из 136 пациентов, которые первыми получали регорафениб, 41 (30,1%) перешел на последующий riFOLFOXIRI и 95 (69,9%) получали только регорафениб. Из 55 пациентов, которым первым был назначен riFOLFOXIRI, 47 (85,5%) перешли на последующий регорафениб, а 8 (14,5%) получали только riFOLFOXIRI. В общей сложности 58,5% пациентов первой группы получали регорафениб в дозе 120 мг в сутки, тогда как

во второй группе, начавшей лечение с rFOLFOXIRI, уже 68,1 % получали регорафениб в дозе 120 мг в сутки. Так как режим rFOLFOXIRI, несмотря на редукцию доз, отличается высокой токсичностью, а обсуждаемое исследование носит ретроспективный характер, возникает естественное сомнение в сопоставимости сравниваемых групп, так как триплет мог назначаться более сохранным пациентам. И действительно – пациенты группы rFOLFOXIRI были значительно младше по сравнению с группой регорафениба (средний возраст: 57,3 против 65,8 лет; $p < 0,01$). Несмотря на такие различия, пациенты первой группы (более ранний регорафениб) продемонстрировали достоверное преимущество в общей выживаемости по сравнению со второй, где вначале был назначен rFOLFOXIRI (медианы ОВ составили 13,8 против 10,7 месяца соответственно, ОР 0,67; $p = 0,038$) [26]. Достоверных различий в медианах ВВП не зарегистрировано, частота частичного ответа была выше при использовании стратегии «первый rFOLFOXIRI» (10,9 против 2,9 % в группе «первый регорафениб»), тогда как стабилизация чаще отмечалась при использовании стратегии «первый регорафениб» (38,2 против 25,5 % в группе «первый rFOLFOXIRI»). В целом медиана продолжительности от даты первого обнаруженного метастазирования до даты смерти или потери для последующего наблюдения на всю популяцию составила 33,5 месяца. Эта продолжительность была достоверно больше среди пациентов группы «первый регорафениб» по сравнению с пациентами группы «первый rFOLFOXIRI» (36,5 против 27,8 месяца; $p = 0,004$). Подгрупповой анализ был направлен на выявление особенностей пациента и заболевания, которые связаны с наилучшими исходами в группе «первый регорафениб». Авторы исследования делают вывод о том, что стратегия «первый регорафениба» обеспечивает увеличение продолжительности жизни, несмотря на отсутствие выигрыша в ВВП и более низкую частоту объективного ответа по сравнению со стратегией «первый rFOLFOXIRI», где преимущество в частоте частичных регрессий опухоли не привело к лучшей общей выживаемости.

Этот факт может объясняться тем, что регорафениб играет определенную роль в химиосенсибилизации. Молекулярные механизмы наблюдаемой синергии между регорафенибом и другими препаратами до конца не изучены, но могут включать действие проапоптотического белка PUMA и модуляцию транспортеров лекарств, которые влияют на концентрацию химиотерапии в микроокружении опухоли [27, 28]. Кроме того, недавние исследования показали, что регорафениб может преодолевать иммуносупрессивное состояние, повышая иммуночувствительность опухоли или ее микроокружения. Одним из способов воздействия регорафениба на иммунную систему является ингибирование VEGFR. VEGF-индуцированный ангиогенез нарушает сосудистую систему опухоли, что приводит к гипоксическим эффектам, которые, в свою очередь, создают иммуносупрессивное микроокружение. VEGF является основным ангиогенным фактором роста, и он также вырабатывается различными иммунными клетками. Увеличение экспрессии VEGF непосредственно ингибирует траффик, пролиферацию и эффекторные функции цитотоксических Т-лимфоцитов. VEGF также блокирует созревание дендритных клеток и презентацию опухолеассоциированных антигенов, дополнительно уменьшая активацию Т-клеток и опосредованный ими противоопухолевый иммунный ответ. Высокая экспрессия VEGF может способствовать рекрутменту и пролиферации иммуносупрессивных типов клеток, включая регуляторные Т-лимфоциты, миелоидные супрессорные клетки и опухолевые макрофаги [28]. Регорафениб также может влиять на иммунные механизмы, блокируя сигнальный путь ангиопозитина 2 (ANG2). В дополнение к своей роли в ангиогенезе, ANG2 способствует развитию опухолевой иммуносупрессии с помощью нескольких механизмов и облегчает рекрутмент иммуносупрессивных клеток (миелоидных супрессорных клеток, регуляторных Т-лимфоцитов и т.д.) и TIE 2 (рецепторы ANG1 и ANG2), экспрессируемые моноцитами, вызывая экспрессию молекул адгезии и усиливая лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия. Кроме того, ANG2 способствует миграции иммунных клеток из сосудистой сети в микроокружение опухоли и отрицательно регулирует

противоопухолевую активность моноцитов, подавляя секрецию фактора некроза опухоли. Регорафениб может непосредственно влиять на макрофагальный колониестимулирующий фактор 1 (CSF-1), который способствует дифференцировке моноцитов в опухолеассоциированные макрофаги [28].

Данные о преимуществах несколько более раннего назначения регорафениба были получены и в других работах. Так, в открытом рандомизированном японском исследовании II фазы REVERSE сравнили две терапевтические последовательности: сначала регорафениб, затем цетуксимаб (Р-Ц) или сначала цетуксимаб, затем регорафениб (Ц-Р) у пациентов с мКРР, диким типом RAS и прогрессированием после фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана [29]. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость. *Более раннее назначение регорафениба достоверно увеличило продолжительность жизни пациентов с предлеченным мКРР: медианы ОВ составили 17,4 месяца в группе Р-Ц против 11,6 месяца в группе Ц-Р (ОР = 0,61; 95 % ДИ: 0,39–0,96; $p = 0,0293$). Медиана времени до последовательной неудачи лечения также была достоверно выше в группе «первый регорафениб» (Р-Ц) по сравнению с группой «первый цетуксимаб» (Ц-Р), составив 7,4 против 6,1 месяца (ОР = 0,60; 95 % ДИ: 0,39–0,92; $p = 0,017$). Медиана ВВП на протяжении всей последовательной терапии составила 9,0 против 7,1 месяца соответственно (ОР = 0,55; 95 % ДИ: 0,34–0,90; $p = 0,015$). Интересно, что снижение дозы регорафениба потребовалось у 65 % пациентов в группе «регорафениб-цетуксимаб» (то есть при более раннем назначении регорафениба) и только у 38 % пациентов в группе «цетуксимаб-регорафениб», возможно, потому, что продолжительность приема регорафениба была больше в первой группе по сравнению со второй. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК показал, что мутации различных генов чаще выявлялись на фоне терапии цетуксимабом по сравнению с регорафенибом, что было связано с худшими клиническими исходами. Это может объяснять преимущества последовательности «регорафениб, затем цетуксимаб» [29].*

Возможности последующих линий терапии пациентов с мКРР в условиях эпидемии коронавирусной инфекции

Эпидемия коронавирусной инфекции привела к ограничениям оказания онкологической помощи в большинстве стран мира [30]. Это не могло не сказаться на показателях выживаемости и смертности и привело к публикации серии статей с тревожными данными. Так, С. Maringe с соавт. [30] из Великобритании провели национальное популяционное моделирующее исследование на основе данных канцеррегистра Национальной службы здравоохранения (NHS) и административных данных больниц, включающих пациентов 15–84 лет с диагнозами рака молочной железы, рака толстой кишки, рака пищевода и рака легких. В соответствии с тремя различными сценариями перераспределения потоков пациентов из-за коронавирусной инфекции и сопутствующих ей ограничений маршрутизации и оказания онкологической помощи по сравнению с показателями до пандемии авторы предсказали увеличение числа смертей от колоректального рака на 1 445–1 563 дополнительных смертей, то есть на 15,3–16,6% в результате задержек с диагностикой из-за пандемии COVID-19 в Великобритании [31]. Авторы пишут о том, что необходимы срочные политические меры по нивелированию отставания в рамках рутинных диагностических служб для смягчения ожидаемого воздействия пандемии COVID-19 на пациентов с раком.

Не менее важным является обеспечение своевременного и бесперебойного системного лечения пациентам с диссеминированными солидными опухолями. На первом этапе развития пандемии COVID-19 большинство противораковых обществ по всему миру рекомендовало вводить ограничения активного противоопухолевого лечения, основываясь на результатах первых публикаций, преимущественно из Китая, свидетельствующих о высоком риске тяжелого течения COVID-19 у онкологических пациентов [32, 33, 34]. Основные опасения касались увеличения частоты различных осложнений

и летальности, связанной с вирусной инфекцией, развивающейся на фоне опухолевой иммуносупрессии. В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6). Потенциальная польза ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 для пациентов с COVID-19 состоит в подавлении цитокинового шторма, который может быть более важным и длительно действующим фактором развития поражения легких, чем собственно вирусная инфекция. Значимыми клинико-лабораторными признаками такого состояния могут быть внезапное нарастание клинических проявлений через 1–2 недели от момента начала заболевания, сохраняющаяся или вновь появившаяся фебрильная лихорадка, выраженная лимфопения в общем анализе крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, значительное повышение уровня Д-димера (более 1 500) или его быстрое нарастание и (или) высокие уровни интерлейкина-6 (выше 40 пг/мл) и (или) повышение уровня С-реактивного белка более 75 мг/л, интерстициальное поражение легких.

Большинство известных международных профессиональных сообществ (ASCO, ESMO, NCCN) дали общие рекомендации по изменению тактики лечения онкологических больных, целью которых является минимизация социальных контактов и посещений медицинских учреждений [35–37]. Однако более поздних работах было показано, что, например, проведение химиотерапии в течение последних 4 недель не влияло на исходы вирусной инфекции [38], а основные риски необходимости перевода на ИВЛ и летального исхода связаны с распространенным раком легкого у пациентов старшей возрастной группы [39]. При этом задержка лечения пациентов с метастатическим раком может привести к ухудшению состояния и закрытию

окна терапевтических возможностей, а задача онкологических центров – приложить все усилия для бесперебойного обеспечения помощи онкологическим пациентам [40].

С позиций текущей ситуации в отношении мКРР особое внимание привлекают пероральные препараты, а именно регорафениб, который может применяться перорально, без необходимости посещения онкологической клиники (нужно только организовать возможность дистанционной связи с пациентом, например по телефону или скайпу). Препарат может назначаться на длительный период без особых опасений, так как представленный А. Grothey *et al.* [41] анализ по безопасности показал, что кумулятивная токсичность у регорафениба практически отсутствует, а осложнения чаще развиваются в начале терапии. В соответствии с этими особенностями был разработан эффективный алгоритм контроля нежелательных явлений [42] и, при необходимости, редукции суточной дозы регорафениба с 160 до 120 мг (первый уровень), а затем до 80 мг (второй уровень) или перерыва в лечении с его возобновлением после купирования нежелательных явлений. В долгосрочном периоде такой контроль позволяет улучшить переносимость и повысить эффективность терапии. Интересно, что, по данным двух метаанализов, частота развития артериальной гипертензии и ладонно-подошвенного синдрома при мКРР была наименьшей по сравнению с другими нозологиями [43, 44]. Важно, что, по данным исследования CONSIGN, профиль токсичности и выживаемость без прогрессирования на терапии регорафенибом не различается у пациентов младше и старше 65 лет. Это позволяет безопасно проводить эффективную терапию в том числе пациентам старшей возрастной группы [45].

В заключение необходимо отметить, что опасения, связанные с пандемией COVID-19, не должны приводить к отказу от лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком, прогрессирующим после фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана (\pm таргетные препараты), так как такая стратегия может

привести к закрытию окна терапевтических возможностей и потере шанса на длительный контроль заболевания. Регорафениб является обоснованным вариантом выбора в этой клинической ситуации, так как доказанно увеличивает продолжительность жизни и благодаря пероральному приему минимизирует необходимость посещений лечебного учреждения. Новые данные о иммуноопосредованных механизмах действия препарата, связанных с блокадой иммуносупрессивных эффектов ангиогенеза, а также исследования по оптимизации последовательности различных опций терапии выдвигают регорафениб на более ранний этап терапии мКРР, до повторного назначения уже использованных химиопрепаратов или антиEGFR-антител (если они не были использованы в составе лекарственных комбинаций). Отсутствие кумулятивной токсичности и различий в эффективности и переносимости регорафениба, в зависимости от возраста, а также удобный алгоритм редукции доз препарата позволяют проводить терапию безопасно.

Конфликт интересов

Публикация осуществлена при поддержке АО «Байер».

Список литературы

1. https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/zno_obodochnoj_kishki.pdf
2. Yoshino T., Arnold D., Taniguchi H., et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2018; 29 (1): 44–70.
3. Khattak M. A., Martin H., Davidson A., Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Jun; 14 (2): 81–90. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.
4. Pietrantonio F., Petrelli F., Coiu A., et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (5): 587–594.
5. Grothey A., Bekaii-Saab T., Yoshino T., Prager G. / Optimizing the Treatment Sequence From Second-Line to Third-Line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Roundtable Monograph. // Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 18, Issue 1, Supplement 2 January 2020.*
6. Overman M. J., McDermott R., Leach J. L. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18 (9): 1182–91.
7. Overman M. J., Lonardi S., Wong K. Y. M. et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36 (8): 773–9.
8. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials [published online December 19, 2019]. *JAMA Oncol*. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4489.
9. Peeters M, Price T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum—applying current evidence to clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 397–406.
10. E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, et al. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Oncology* 0: 1–38, Advance Access published July 7, 2016.
11. Wilhelm SM, Dumas J, Adhane L, et al. Regorafenib (BAY73–4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129: 245–55.
12. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
13. Van Cutsem E. Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO* 2012, V 30 (15 S): p 203s; ASCO 2012. Abstract 3502.
14. Grothey A., Van Cutsem E., Siena S., et al. Time course of regorafenib-associated adverse events in the phase III CORRECT study. *ASCO GI January 14–16, 2013; San Francisco, CA. Poster 467.*
15. Khan G., Moss R. A., Braithe F., Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implication for optimal patients management. *Cancer Manage Res*. 2014; 6: 93–103.
16. Siena S, Grothey A, Sobrero A, Falcone A, Ychou M, Lenz HJ, et al. Effects of regorafenib therapy on health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer in the phase III CORRECT study. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (2): Abstract 2156.
17. Van Cutsem E., Ciardiello F., Seitz J.-F., et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2015, 26 (suppl. 4): iv117-iv121, abstr. LBA-05.
18. Van Cutsem E., Ciardiello F., Yshour M., et al. Regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRR): analysis of age subgroups in open-label phase 3b CONSIGN trial. *ASCO* 2016, abstr. 3524.
19. Tougeron D, Desseigne F, Etienne PL, Dourthe LM, Mineur L, Paule B, et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. 2014; 25 (4): iv167–209. DOI: 10.1093/annonc/mdu333.
20. Li J, Qin S, Xu R, You TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (6): 619–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
21. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 993–1001.
22. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–8.
23. Nielsen D. L., Palshof J. A., Larsen F. OI., et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer treatment reviews* 2014, 40: 701–715.
24. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al; IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (6): 849–861.
25. Kidd M, Wilcox R, Rogers J, et al. Efficacy of chemotherapy after treatment with regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC) [ASCO GI abstract 678]. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (3 suppl).
26. Tai CC, Chen WS, Jiang JK, et al. Comparing late-line treatment sequence of regorafenib and reduced-intensity FOLFOXIRI for refractory metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2020; 43 (1): 28–34.
27. Chen D, Wei L, Yu J, Zhang L. Regorafenib inhibits colorectal tumor growth through PUMA-mediated apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2014; 20 (13): 3472–3484.
28. Wang YJ, Zhang YK, Zhang GN, et al. Regorafenib overcomes chemotherapeutic multidrug resistance mediated by ABCB1 transporter in colorectal cancer: in vitro and in vivo study. *Cancer Lett*. 2017; 396: 145–154.
29. Shitara K, Yamanaka T, Denda T, et al. REVERCE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2019; 30 (2): 259–265.
30. Федянин М. Ю. Ведение больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции. *Медицинский совет* 2020; № 9: 213–224.
31. Maringe C., Spicer J., Morris M., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet* 2020; 21: 1023–34.
32. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21 (3): 335–337.
33. Yu J, Ouyang W, Chua M, et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncology*. 2020 Mar. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.
34. Dai M. et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov April 28 2020*. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
35. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html
36. www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19
37. www.nccn.org/covid-19/pdf/HCI_Patient_Scheduling_Recs_during_COVID.pdf
38. Lee L., Cozier J.-B., Angelis V., et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1907–1918.
39. Yu J., Ouyang W., Chua M. L. K. and Xie C., SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncology* 2020; 6 (7): 1108–1110.
40. Ueda M., Martins R., Hendrie P., et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (4): 366–369.
41. Grothey A., George S., Van Cutsem E., et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patients care. *Oncologist*. 2014; 19 (6): 669–80.
42. De Wit M., Boers-Doets C. B., Saettini A., et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer*. 2014; 22 (3): 837–846.
43. Belum V. R., Wu S., Lacouture M. E., et al. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest. New Drugs* 2013, 31 (4): 1078–86.
44. Wang Z., Xu J., Nie W., et al. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J Clin. Pharmacol*. 2014, 70 (2): 225–31.
45. Van Cutsem E., Ciardiello F., Yshour M., et al. Regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRR): analysis of age subgroups in open-label phase 3b CONSIGN trial. *ASCO* 2016, abstr. 3524.

Для цитирования: Артамонова Е. В. Поздние линии терапии метастатического колоректального рака в условиях COVID 19: начать нельзя откладывать (где поставить запятую?). *Медицинский алфавит*. 2020;(29):5–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-5-11>.

For citation: Artamonova E. V. Late COVID 19 metastatic colorectal cancer therapy: to start or to delay? *Medical alphabet*. 2020; (29):5–11 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-5-11>.

МОСКВА В ОНЛАЙН-ФОРМАТЕ

XXIV 11-14
НОЯБРЯ

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС – 2020



WWW.ROSONCOWEB.RU

Влияние IMRT- и VMAT-технологий на выбор суммарной очаговой дозы лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком анального канала

В. В. Глебовская, д.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии
С. И. Ткачев, д.м.н., проф., в.н.с. отделения радиотерапии
Т. Н. Борисова, к.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии
О. П. Трофимова, д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапии
С. М. Иванов, к.м.н., и.о. зав. отделением радиотерапии
С. Б. Алиева, д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапии
Д. С. Романов, к.м.н., врач отделения радиотерапии
З. З. Мамедли, к.м.н., зав. хирургическим отделением
С. С. Гордеев, к.м.н., врач хирургического отделения
Н. С. Бесова, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии

ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Impact of IMRT- and VMAT technologies on selection of total dose of radiation therapy in patients with squamous cell carcinoma of anal canal

V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachev, T. N. Borisova, O. P. Trofimova, S. M. Ivanov, S. B. Alieva, D. S. Romanov, Z. Z. Mamedli, S. S. Gordeev, N. S. Besova

Russian Oncological Scientific Centre n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Точное определение опухолевого процесса путем использования современных диагностических методов, создающих возможность максимального воздействия на опухоль и выявленные пораженные лимфоузлы, – определяющее в бережном отношении к здоровым тканям и критическим структурам. За период 2000–2015 годов закончил лечение 301 больной плоскоклеточным раком анального канала в стадии T1-4N0-3M0-1, получавший комплексное лечение с выполнением лучевой терапии в конвенциональном, конформном режиме, включая применение современных технологий – лучевую терапию с модуляцией интенсивности – IMRT и объемно-модулированную лучевую терапию арками – VMAT. Применение IMRT и VMAT в сравнении с конформной лучевой терапией позволило сократить частоту незапланированных перерывов до 48% ($p = 0,005$), что привело к увеличению 5-летних показателей локорегионарного контроля до 83,7% в сравнении с группой, где перерыв был применен – 74,2% ($p = 0,049$); увеличить частоту полных ответов в интервале суммарной очаговой дозы 50–54 Гр – до 28,5%, СОД 56–58 Гр – до 44,3% и СОД 60–64 Гр до 26,1%. А достижение полного ответа привело к достоверному увеличению 5-летних показателей локорегионарного контроля до 92,1% в сравнении с группой отсутствия полного ответа – 76,5%, ($p = 0,001$). Современное консервативное лечение основано на непрерывном лучевом воздействии с отсутствием интервалов между курсами, что радиобиологически считается наиболее эффективным режимом лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, анальный канал, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, объемно-модулированная лучевая терапия арками.

Summary

Accurate determination of the tumor with the use of modern diagnostic methods which make the maximum exposure to the tumor and the identified affected lymph nodes possible lead to careful attitude to healthy tissues and critical structures. During the period 2000–2015 301 patients with squamous cell carcinoma of the anal canal stage T1-4N0-3M0-1 completed complex treatment which consisted of radiation therapy in a conventional or conformal mode, including the use of modern technologies – radiation therapy with intensity modulation – IMRT and arc volume-modulated radiation therapy – VMAT. The use of IMRT and VMAT in comparison with conformal radiation therapy allowed to reduce the frequency of unplanned interruptions up to 48% ($p = 0.005$), which led to increase in 5-year rates of local regional control – 83.7% compared with the group where the interruption was applied – 74.2% ($p = 0.049$); also increased the frequency of complete responses in the range of the total dose of 50–54 Gy to 28.5%, 56–58 Gy to 44.3% and 60–64 Gy to 26.1%. The achievement of a complete response led to a significant increase in the 92.1% 5-year locoregional control compared to the group with the absence of a complete response – 76.5% ($p = 0.001$). Modern conservative treatment is based on continuous radiation exposure with the absence of intervals between courses, which is the radiobiologically considered the most effective treatment regimen.

Key words: squamous cell carcinoma, anal canal, intensity-modulated radiation therapy, volume modulated arc therapy, magnetic resonance imaging.

Введение

Низкая заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала позволяет назвать его относительно редкой патологией, однако статистические показатели последних десятилетий указывают на его неуклонный рост во всем мире [1, 2, 4]. Согласно статистике, в 2012 году во всем мире

было диагностировано 40 тысяч новых случаев, из которых 88% были связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3, 5, 6].

Одновременно растет интерес научного сообщества к данной проблеме как среди хирургов-онкологов, химиотерапевтов, радиотерапевтов,

так и среди специалистов фундаментальных областей – генетиков, биологов. Учитывая анатомическое расположение анального канала и высокий процент локорегионарного рецидивирования после проведенного хирургического лечения, консервативный метод на сегодняш-

Таблица 1
Распределение больных в группах наблюдения по полу и возрасту

Пол Возраст	Группы лечения					
	2D-RT		3D-CRT		IMRT/VMAT	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	62	20,6	по	36,5	129	42,9
Женщины	45	72,6	96	87,3	108	83,7
Мужчины	17	27,4	14	12,7	21	16,3
До 40 лет	5	8,1	13	11,8	9	7,0
41–50 лет	11	17,7	20	18,2	27	20,9
51–60 лет	18	29,0	32	29,1	54	41,9
61 год и старше	28	45,2	45	40,9	39	30,2

Таблица 2
Распределение больных по стадиям

Стадия	Группы лечения					
	2D-RT		3D-CRT		IMRT/VMAT	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	62	20,6	по	36,5	129	42,9
I	2	3,2	7	6,4	5	3,9
□	30	48,4	37	33,6	41	31,8
ША	9	14,5	22	20,0	36	27,9
ШВ	20	32,3	41	37,3	44	34,1
IV	1	1,6	3	2,7	3	2,3

ний день остается ведущим в лечении данной категории больных. В странах Западной Европы и США существуют различные методики проведения химиолучевой терапии больным плоскоклеточным раком анального канала. Современный подход основан на непрерывном лучевом воздействии с отсутствием интервалов между курсами, что радиобиологически считается наиболее эффективным режимом лечения [4–7, 11, 17, 26, 28–30].

Материалы и методы

Научные исследования, направленные на улучшение результатов консервативного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала путем применения различных схем химиолучевой терапии, ведутся в Онкологическом научном центре имени Н. Н. Блохина с 80-х годов. Показания к хирургическому лечению определялись низкой степенью эффекта от воздействия на опухоль проведенной лучевой и лекарственной терапией или по-

явлением локорегионарного рецидива. Отсутствие доступных технологий в отечественной радиотерапии до 2000-х годов позволяло проводить лучевую терапию лишь в конвенциональном режиме с включением высоких суммарных доз лучевого воздействия [8, 9, 10, 18]. Фактически с 2010 года радиотерапия шагнула в новую эпоху проведения лучевого лечения, расширяя и совершенствуя парк оборудования радиотерапевтического отделения, что способствовало модификации технологии облучения [21, 23, 24, 27]. А применение современных диагностических методов визуализации – мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило создать четкий 3D-объем зоны поражения, выявить первичную опухоль и (или) метастазы в регионарных лимфатических узлах, что стало определяющим в бережном отношении к здоровым тканям и критическим структурам [12–16].

Клинической базой настоящего исследования для изучения непо-

средственных и отдаленных результатов комплексного лечения послужили данные историй болезни, амбулаторных и лучевых карт 301 больного плоскоклеточным раком анального канала, получавшего лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2015 год. У всех больных опухоли по морфологическому строению представлены плоскоклеточным раком. Все больные, включенные в исследование, были разделены на три основные группы по вариантам лечения с изучением эффективности применения различных технологий лучевой терапии: от конвенциональной 2D – 62 (20,6%) больных, до усовершенствованных технологий – 3D-конформной лучевой терапии (conformal radiotherapy) – 110 (36,5%) больных, и ее современного исполнения – радиотерапии с модуляцией интенсивности IMRT (intensity-modulated radiation therapy) и объемно-модулированной лучевой терапии арками VMAT – 129 (42,9%) больных в комбинации с химиотерапией, модификатором лучевого и лекарственного лечения. Распределение пациентов по полу и возрасту было одинаковым во всех изучаемых группах, с преобладанием лиц старше 40 лет и соотношением женщин и мужчин 5:1 (табл. 1).

Преобладающую группу составили больные с местнораспространенным процессом (III–IV стадии – 59,5%). В том числе III стадия зафиксирована в 57,2% случаев, из них стадия ШВ составила 34,9%, II стадия наблюдалась в 35,9% и I стадия – в 4,6% случаев (табл. 2).

У больных, лечение которых осуществлялось в конвенциональном 2D-режиме, учитывая наличие длительного перерыва после первого этапа лечения в связи с выраженными химиолучевыми реакциями у преобладающего числа больных, планируемые суммарные дозы за весь курс на первичную опухоль были максимально высокими: из 62 больных суммарные очаговые дозы 60–64 Гр на первичную опухоль при применении последовательного или брахитерапевтического буста

зафиксированы у 12 (27,9%) и 12 (27,9%) больных соответственно; СОД 66–70 Гр – у 7 (16,3%) и 7 (16,3%) больных соответственно (табл. 3). Хирургическое вмешательство на II этапе выполнено 19 (30,6%) больным.

Применение технологии 3D-конформного облучения позволило уменьшить суммарные дозы за весь курс на первичную опухоль: СОД 50–54 Гр – 3 (3,0%) больным методом применения последовательного буста, из них у 2 (66,7%) зафиксированы I и II стадии; СОД уменьшена до 56–58 Гр методом применения последовательного буста у 7 (7,0%) больных с III и IV стадиями болезни; а СОД 60–64 Гр подведена 70 (70,8%) больным методом применения последовательного и брахитерапевтического буста – 30 (42,9%) и 40 (57,1%) больным соответственно, из них у 32 (45,7%) зафиксированы I и II стадии. Только 19 (19,2%) пациентам подведена СОД 66–70 Гр методом применения последовательного и брахитерапевтического буста – 13 (68,4%) и 6 (31,6%) больным соответственно, из них у 6 (31,6%) зафиксированы I и II стадии. Хирургическое вмешательство на II этапе выполнено 11 (10%) больным. Применение последовательного локального облучения способствовало сокращению суммарных доз лучевого воздействия на первичную опухоль до 50–54 Гр у 3 (3,0%) больных, 56–58 Гр – у 7 (7,0%) больных (табл. 4).

Стратегия проведения лучевой терапии в ее современном исполнении – режиме IMRT и VMAT позволила большинству больных с I и II стадией – 31 (72,0%) и 55 (67,9%) больным с III и IV стадиями болезни сократить СОД на первичную опухоль до 50–58 Гр. Хирургическое лечение на втором этапе проведено 6 (4,7%) больным, а 123 (95,3%) больным – локальное облучение первичной опухоли (табл. 5). Применение IMRT- и VMAT-технологий позволило 60 (46,5%) пациентам осуществить лучевое воздействие на пораженные лимфоузлы: ≤ 3 см в СОД 50–52 Гр; ≥ 3 см в 54–56 Гр (табл. 6).

Результаты

По данным многолетнего опыта Российского онкологического науч-

ного центра (8–10, 18) и публикаций зарубежных исследований, проведение хирургического этапа лечения

Таблица 3
Зависимость суммарных доз первичной опухоли от применения локального режима 2D-конвенциональной лучевой терапии

Признак	2D-RT (43 из 62 больных)							
	50–54 Гр		56–58 Гр		60–64 Гр		66–70 Гр	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных			5	11,6	24	55,8	14	32,5
Последовательный буст	-	-	5	11,6	12	21,9	7	16,3
SIB	-	-	-	-	-	-	-	-
Брахитерапия	-	-	-	-	12	21,9	7	16,3

Таблица 4
Зависимость суммарных доз первичной опухоли от применения локального режима 3D-конформной лучевой терапии

Признак	3D-CRT (99 из 110 больных)							
	50–54 Гр		56–58 Гр		60–64 Гр		66–70 Гр	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	3	3,0	7	7,0	70	70,8	19	19,2
III стадии	2	66,7	0	0	32	45,7	6	31,6
ШЛ.ШВ IV стадии	1	33,3	7	100	38	54,3	13	68,4
Последовательный буст	3	100	7	100	30	42,9	13	68,4
SIB	-	-	-	-	-	-	-	-
Брахитерапия	0	0	0	0	40	57,1	6	31,6

Таблица 5
Зависимость суммарных доз первичной опухоли от применения локального режима IMRT- и VMAT-лучевой терапии

Первичная опухоль	HV1RT – (123 из 129 больных)							
	50–54 Гр		56–58 Гр		60–64 Гр		66–70 Гр	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	29	23,6	57	46,3	35	28,5	2	1,6
I II стадии	9	31,0	22	39,3	10	28,6	1	50
ШЛ.ШВ IV стадии	20	69,0	35	61,4	25	69,4	1	50
Последовательный буст	12	41,4	18	31,6	35	100	2	100
SIB	17	58,6	39	69,6	-	-	-	-

Таблица 6
Зависимость суммарных доз пораженных лимфоузлов от применения технологии IMRT- и VMAT-лучевой терапии

Mts лимфоузлы	IMRT (60 из 129 больных)					
	50–52 Гр		54–56 Гр		60 Гр и более	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	19	31,7	37	61,7	4	6,6
LT I стадии	-	-	2	5,4	-	-
ШЛ.ШВ IV стадии	19	100	35	94,6	4	100
Последовательный буст	9	47,4	18	48,6	4	100
SIB	10	52,6	19	51,4	-	-

Таблица 7
Применение суммарной очаговой дозы в зависимости от технологий лучевой терапии (IMRT против 3D-CRT; IMRT против 2D-RT)

СОД на первичную опухоль	MRT/VMAT		3D-CRT		P
«Высокая» СОД 66–70 Гр	2	1,6	19	19,2%	0,001
«Средняя» СОД 60–64 Гр	36	29,3	70	70,8%	0,001
«Низкая» СОД 50–58 Гр	85	69,1	10	10,0%	0,001
«Высокая» СОД 66–70 Гр	2	1,6	12	19,4%	0,001
«Средняя» СОД 60–64 Гр	36	29,3	24	38,8%	0,632
«Низкая» СОД 50–58 Гр	85	69,1	7	11,2%	0,001

Таблица 8
Зависимость частоты полных ответов от суммарной очаговой дозы и технологий лучевой терапии

Технологии ЛТ	50–54 Гр		56–58 Гр		60–64 Гр		66–70 Гр		Всего больных	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2-DRT	3	16,7	-	-	7	38,9	8	44,4	18	100
3D-CRT	9	15,2	-	-	43	72,9	7	11,9	59	100
IMRT/VMAT	25	28,5	39	44,3	23	26,1	1	1,1	88	100

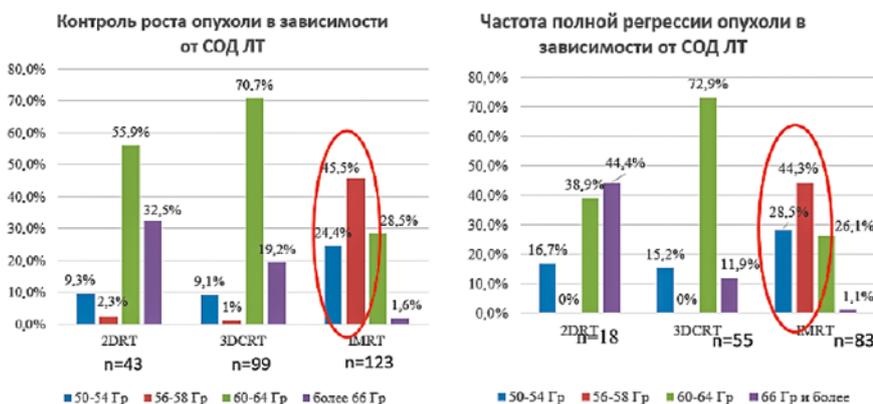


Рисунок 1: А – контроль роста опухоли; В – наличие полного ответа опухоли в зависимости от суммарной дозы лучевой терапии (n = 265).

у больных с данной локализацией имеет плохой прогноз с высоким риском местного и отдаленного прогрессирования. Учитывая высокую степень лечебного патоморфоза прооперированных больных – 69,2% и III–IV степени, мы пришли к выводу, что больным с частичной регрессией (менее 75%) и стабилизацией опухоли после первого этапа консервативного лечения необходимо продолжить курс химиолучевой терапии до радикальных доз. Данные результаты сподвигли нас к проведению радикального курса химиолучевой терапии вне зависимости от стадии опухолевого процесса. Нами проанализирова-

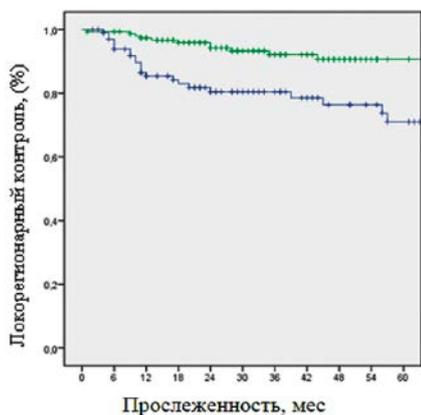
ны непосредственные результаты комбинированного лечения 265 больных спустя 12 недель после окончания консервативного лечения (при первом диагностическом контроле), которым был проведен радикальный курс химиолучевого воздействия. С целью объективизации эффекта химиолучевого лечения непосредственные результаты классифицированы нами согласно параметрам оценки RECIST.

Низкие суммарные дозы на первичную опухоль 50–58 Гр достоверно чаще применялись при IMRT- и VMAT-технологиях – 69,1% в сравнении как с 2D-конвенциональной лучевой

терапией – 11,2% ($p = 0,001$), так и с 3D-конформной лучевой терапией – 10% ($p = 0,001$). Средние суммарные дозы на первичную опухоль 60–64 Гр достоверно чаще применялись при 3D-технологиях – 70,8% в сравнении как с IMRT – 29,3% ($p = 0,001$), так и с 2D-RT – 38,8% ($p = 0,002$). Высокие суммарные дозы 66–70 Гр достоверно чаще применялись при 3D-технологиях – 19,2% в сравнении как с IMRT – 1,6% ($p = 0,001$), так и с 2D-RT – 19,4%. Достоверность между технологиями 2D и 3D в частоте применения высоких суммарных доз лучевого воздействия отсутствует: 19,4 и 19,2% соответственно ($p = 0,837$) (табл. 7).

Анализ непосредственного эффекта подведенной суммарной очаговой дозы лучевой терапии – 1) 50–54 Гр; 2) 56–58 Гр; 3) 60–64 Гр; 4) 66–70 Гр – при различных вариантах применения конвенциональной, конформной и IMRT-технологий лучевого воздействия продемонстрировал: в группах 2D-RT и 3D-CRT пик частоты полных ответов зафиксирован только при высоких дозах. При 2D-RT частота полных регрессий распределена в равных пропорциях в интервале СОД 60–64 Гр и 66–70 Гр у 7 (16,3%) и 8 (18,6%) больных соответственно. С увеличением количества полных регрессий в группе 3D-CRT при подведении СОД 60–64 Гр – у 43 (43,4%) больных. А применение технологии IMRT и VMAT позволило добиться высоких показателей полного ответа при низких суммарных дозах – на СОД 50–54 Гр – у 25 (20,3%) больных, с максимальным увеличением полной регрессии опухоли в пределах СОД 56–58 Гр – у 39 (31,7%) больных и 23 (18,7%) больных при СОД 60–64 Гр.

Проанализирован контроль роста опухоли, который включает в себя полную регрессию, частичную ремиссию и стабилизацию в зависимости от суммарной очаговой дозы. При СОД в интервале 60–64 Гр контроль роста опухоли составил 55,9% (24 больных) при 2D-RT, 70,7% (70 больных) при 3D-CRT и 28,5% (35 больных) при IMRT- и VMAT-технологии. А контроль роста опу-



1 - полный ответ опухоли – зеленая линия
2 - отсутствие полного ответа – синяя линия

Рисунок 2. Результаты 5-летнего локорегионарного контроля в зависимости от полного ответа опухоли.

холи при СОД в пределах 50–54 и 56–58 Гр возможно определить только в группе больных, которым лучевая терапия проведена технологией IMRT- и VMAT, что составило 24,4% (30 больных) и 45,5% (56 больных) соответственно. Таким образом, мы видим значительное преимущество технологий IMRT и VMAT в показателях контроля роста опухоли при низких суммарных дозах (рис. 1а).

Учитывая полученные данные, нами проанализирована зависимость частоты полных ответов от суммарной очаговой дозы и технологий лучевого воздействия. Максимальное количество полных ответов при конвенциональной лучевой терапии наступило в пределах СОД 60–70 Гр у 15 (83,3%) больных, при этом у большего количества – 8 (44,4%) больных – в интервале максимальной СОД 66–70 Гр. В группе применения конформного лучевого воздействия количество полных ответов зафиксировано у максимального количества – 43 (72,9%) больных уже при более низкой СОД 60–64 Гр. А в группе IMRT- и VMAT-технологий полная регрессия опухоли наступила у 87 (98,8%) больных в интервале СОД 50–64 Гр, при этом наибольшее количество полных ответов зафиксировано на СОД 56–58 Гр – 44,3% (39 больных) и равнозначное количество полных ответов – 28,5% (25 больных) при СОД 50–54 Гр и при СОД 60–64 Гр – 26,1% (23

Таблица 9
Влияние полных ответов первичной опухоли на показатели локорегионарных рецидивов (265 больных)

	Полный ответ первичной опухоли		P
	Отсутствует	Наличие	
Рецидив	32 (29,4%)	7 (4,5%)	0,005
Всего	109	156	

Таблица 10
Частота встречаемости перерыва в курсе лечения в зависимости от используемых технологий ЛТ: 2D, 3D, IMRT

	Перерыв в лечении		Всего больных		P
	Абс.	%	Абс.	%	
2D-RT	35	81,4	43	100	0,2
3D-CRT	89	89,9	99	100	
MRT	59	48	123	100	0,005

Таблица 11
Зависимость полных ответов опухоли в группах наличия и отсутствия перерыва в курсе лечения при всех трех используемых технологиях: 2D, 3D, IMRT (n = 265)

Эффект	Наличие перерыва		Отсутствие перерыва		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Наличие полных ответов опухоли	99	52,7	47	71,2	0,009
Всего больных	183	100	82	100	

Таблица 12
Влияние перерыва на результаты локорегионарного рецидивирования (265 больных)

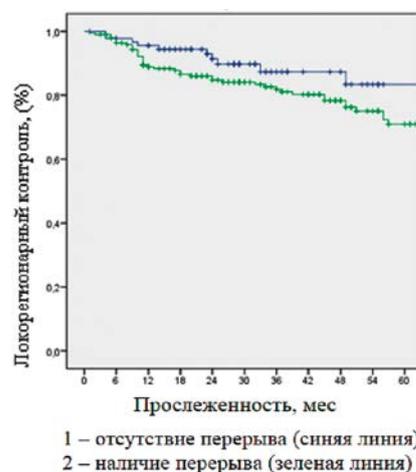
	Перерыв в лечении		P
	Отсутствует	Наличие	
Рецидив	8 (9,8%)	34 (18,6%)	0,035
Всего	82	183	

больных). Таким образом, применение современных IMRT- и VMAT-технологий лучевой терапии позволило получить большее количество полных регрессий опухоли при низких суммарных дозах (рис. 1б, табл. 8).

Анализируя результаты частоты возникновения локорегионарного рецидивирования в зависимости от ответа опухоли на лечение, нами выявлено, что достижение полного ответа ассоциируется с увеличением 5-летнего локорегионарного контроля – 92,1% в сравнении с группой отсутствия полного ответа – 76,5%, что подтверждено статистически, $p = 0,001$ (рис. 2). А по данным корреляционного анализа, отсутствие полных ответов опухоли в группе радикального курса химиолучевой терапии также повлияло на достоверное увеличение рецидивов – как местных, так

и регионарных – 29,4%, $p = 0,005$ (табл. 9).

Достоверное увеличение частоты полных ответов, вне зависимости от применяемой технологии



1 – отсутствие перерыва (синяя линия)
2 – наличие перерыва (зеленая линия)

Рисунок 3. Результаты 5-летнего локорегионарного контроля в группе радикального курса химиолучевой терапии в зависимости от наличия перерыва.

лучевой терапии, зафиксировано в группе больных, в схемах лечения которых отсутствовал перерыв во время курса лечения – 47 (71,2%) в сравнении с 99 (52,7%) больными соответственно, $p = 0,009$ (табл. 11). Отдельно выделена неблагоприятная группа больных с наличием перерыва во время курса лечения, который достоверно чаще зафиксирован при конвенциональном – 81,4% (35 больных) ($p = 0,005$) и конформном режиме лучевого воздействия – 89,9% (89 больных) ($p = 0,005$) в сравнении с группой применения IMRT- и VMAT-технологий – 48,0% (59 больных) (табл. 10).

Отсутствие перерыва достоверно увеличило 5-летние показатели локорегионарного контроля – 83,7% в сравнении с группой, где перерыв был применен – 74,2%, $p = 0,049$ (рис. 3). Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, в котором продемонстрировано, что наличие перерывов в группе радикального курса химиолучевой терапии привело к достоверному увеличению локорегионарного рецидивирования – 18,6%, $p = 0,035$ (табл. 12).

Выводы

Применение современных технологий лучевой терапии с модуляцией интенсивности с осуществлением гомогенного распределения дозы запланированного объема облучения, минимизацией дозы на критические структуры позволило сократить частоту незапланированных перерывов в курсе лечения до 48% ($p = 0,005$), что привело к увеличению 5-летних показателей локорегионарного контроля 83,7% в сравнении с группой, где перерыв был применен – 74,2% ($p = 0,049$). Проведение лучевого воздействия многопольными статическими и ротационными технологиями в комбинации передовых диагностических методов позволило избирательно увеличить радикальную дозу на пораженные ткани, сохранив онкологический принцип зональности включить в объем облучения, помимо первичной опухоли, метастатически пораженные лим-

фоузлы. Это позволило увеличить частоту полных ответов в интервале суммарной очаговой дозы 50–54 Гр – до 28,5%, СОД 56–58 Гр – до 44,3% и СОД 60–64 Гр – до 26,1%. А достижение полного ответа привело к достоверному увеличению 5-летних показателей локорегионарного контроля до 92,1% в сравнении с группой отсутствия полного ответа – 76,5%, ($p = 0,001$). Полученные результаты позволяют рекомендовать программу комплексного химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком анального канала к внедрению в практическое применение радиотерапевтических клиник, имеющих современное диагностическое (компьютерная томография, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография) и лечебное оборудование (современные линейные ускорители электронов с многолепестковыми коллиматорами, возможность осуществлять верификацию положения пациента, облучаемого объема на столе с помощью компьютерной томографии в коническом пучке) с возможностью применения эффективной лекарственной терапии.

Обсуждение

Исторически в странах Западной Европы и США выбор консервативного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала основывался на данных шести рандомизированных исследований, в основе разработки которых – комбинированный метод с использованием лучевой терапии и химиотерапии. Первые три, проводившиеся с 1987 года, – АСТ I, EORTC 22861, RTOG 8704 использовали суммарную очаговую дозу лучевой терапии от 45 до 55 Гр без очевидно доказуемого результата. А повышение безрецидивной выживаемости продемонстрировано за счет добавления лекарственной терапии – 5-фторурацила и митомидина С к лучевой терапии [4, 5, 19, 20].

В первых двух исследованиях III фазы АСТ I и EORTC 22861 на первом этапе подводились низкие суммарные дозы лучевой терапии – 45 Гр, затем – длительный

6-недельный перерыв. А после его окончания, во время второго этапа лечения, суммарную очаговую дозу 15 Гр на место первичной опухоли подводили только пациентам с полной резорбцией опухоли. Лучевую терапию проводили в конвенциональном режиме. Результаты были крайне неудовлетворительные: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила всего 34% в группе лучевой терапии и 47% в группе химиолучевой терапии, рецидивы через 5 лет зафиксированы более чем в 50% случаев при проведении одной лучевой терапии и в 32% – в группе химиолучевой терапии [5, 19, 20].

Исследование RTOG 8704 подтвердило превосходство комбинации химиотерапии препаратами 5-фторурацила и митомидина С с лучевой терапией в сравнении с группой лучевой терапии с 5-фторурацилом. Радиотерапию также выполняли в конвенциональном режиме. Отличие же ее заключалось в том, что запланированный перерыв между первым и вторым этапом курса химиолучевой терапии сокращали с 6 до 4 недель, а дозу лучевой терапии на первом этапе, при отсутствии значимой токсичности, увеличивали до 50 Гр. После перерыва, при отсутствии полного ответа опухоли, на втором этапе подводили суммарную дозу 9 Гр на остаточную опухоль в комбинации с химиотерапией. Тем самым большему количеству пациентов удалось подвести высокую суммарную дозу с применением лекарственного лечения. Это привело к увеличению 4-летней безрецидивной выживаемости до 73%. Однако в группе химиолучевой терапии с применением 5-фторурацила и митомидина С в 26% случаев отмечалась крайне высокая – IV степень токсичности в сравнении с группой, где митомидин не был применен – всего 7% [1, 4, 19, 20].

Наиболее крупные рандомизированные исследования III фазы, проводимые с 1998 по 2008 год, – RTOG 9811, АСТ II и ACCORD-03. Преимущество их в том, что

они основаны на использовании конформной лучевой терапии (conformal radiotherapy), которая у части больных позволила эскалировать дозу лучевой терапии свыше 50 Гр и максимально ограничить перерывы (сплит-курсы) во время консервативного лечения. В исследовании RTOG-9811 суммарная очаговая доза лучевой терапии на первом этапе лечения составляла 45 Гр при разовой очаговой дозе 1,8 Гр на первичную опухоль; СОД на непораженные лимфоузлы составляла 36 Гр. При опухолях в стадии T₃ и T₄ или в стадии T₂ и наличии остаточной опухоли после первого этапа лечения (СОД 45 Гр) проводилось локальное облучение на втором этапе в суммарной очаговой дозе от 9 до 20 Гр [5, 20]. Суммарная очаговая доза за весь курс лучевой терапии при I и II стадии составляла 54–59 Гр, при III стадии – более 66 Гр. При этом одним из условий исследования было ограничение перерыва между первым и вторым этапом лечения до 10 суток. У пациентов с опухолью менее 5 см и клинически негативными лимфоузлами 3- и 5-летний безрецидивный период достиг 74 и 68 % соответственно, а 3- и 5-летняя общая выживаемость – 86 и 80 % соответственно. У пациентов с опухолью более 5 см в диаметре и клинически позитивными лимфоузлами 5-летний безрецидивный период составил всего лишь 58 % [5, 20, 26]. При плохом прогнозе, когда размер опухоли более 5 см, исследование RTOG-9811 предлагает проводить облучение более высокими суммарными дозами – свыше 60 Гр.

Более высокие результаты отмечены в исследовании АСТ II, в котором применение лучевой терапии в конформном режиме без перерыва позволило добиться увеличения 3-летней безрецидивной выживаемости до 75 %. Суммарная очаговая доза за весь курс составляла 50,4 Гр, разовой дозой за фракцию 1,8 Гр вне зависимости от стадии опухолевого процесса. На первом этапе лечения СОД составляла 30,6 Гр, а объем лучевого воздействия вклю-

чал первичную опухоль, регионарные лимфоузлы. На втором этапе подводилась СОД не менее 20 Гр на первичную опухоль и все подзрительные на поражение лимфоузлы с отступом 3 см от окружающих здоровых тканей. Границы облучения включали область уровня бифуркации общих подвздошных сосудов и распространялись на 3 см дистальнее нижней границы опухоли, а латеральное поле ограничивалось границей паховых лимфатических узлов. Однако у 10 % больных была отмечена поздняя токсичность после химиолучевой терапии, из них 5 % потребовалось формирование колостомы с целью купирования осложнений [4, 20]. А в исследовании RTOG-9811 в связи с высокими показателями – 62 % гематологической токсичности III степени при двукратном введении митомицина С возникла необходимость применения длительного перерыва в курсе химиолучевого лечения. Учитывая то, что гематологическая токсичность наиболее опасна и связана с введением митомицина С, в исследовании АСТ II авторы применяли его однократно, что тут же было подтверждено снижением гематологической токсичности III степени до 25 % случаев [1, 5, 16, 22, 25]. В выводах авторы признают отсутствие через 6 месяцев существенных различий в показателях выживаемости без признаков заболевания между схемами лечения – на основе митомицина С и Цисплатина. Однако митомицин вызвал больший процент гематологической токсичности. А оптимальная и безопасная суммарная доза лучевой терапии так и осталась предметом дискуссий.

В Онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина до начала 1990-х годов лучевая терапия проводилась на аппаратах «Рокус» дистанционной гамма-терапии широкими полями с включением всех зон лимфооттока и значительной части близлежащих органов, с визуализацией границ полей облучения по анатомии костных структур на рентгеновских снимках, использованием стандартных че-

тырех противолежащих полей, что привело к длительным перерывам и подведению суммарных доз свыше 70 Гр. Внедрение конформной лучевой терапии позволило учитывать геометрические неровности во время лечения, обеспечивая покрытие макро- и микроскопической зоны поражения. Данная технология активно изучается и реализуется нами в отделении радиотерапии с 2001 года. Пролечено более 100 пациентов [8, 9, 10, 17, 18].

Исследование L. Kachnic *et al.* [7] включало 43 пациентов, которым курс лучевой терапии проводили единым планом в комбинации с химиотерапией. При выборе режима химиотерапии чаще всего применялись два цикла препаратами 5-фторурацил (1 000 мг/м² в сутки с 96-часовой инфузией, 1–5-й и 29–33-й дни ЛТ) и ММС (10 мг/м² в виде болюса, 1-й и 29-й день ЛТ) – у 35 пациентов. При анализе частоты ранней токсичности III степени десквамация кожи была отмечена только в 10 % случаев. Токсичность желудочно-кишечного тракта зафиксирована в 7 % случаев, мочевыделительной системы также в 7 % случаев. Однако острая гематологическая токсичность отмечена в 65 % случаев, что привело к перерыву в лечении 17 (40 %) больных. Локальный контроль в течение 2 лет составил 95 %. Двухлетняя общая выживаемость – 94 %.

В проспективном исследовании Ali Hosni с соавт. [6] лечение проведено 101 пациенту. Медиана наблюдения составила 56,5 месяца; из включенных в исследование пациентов – 49,5 % мужчины. Превалирующую группу составили больные с местнораспространенным процессом первичной опухоли (символ T₃/T₄) – 34,7 и 35,6 % соответственно; у всех больных с N+. Все пациенты получали IMRT-лучевую терапию. Средняя доза облучения составила 63 Гр. Режим химиотерапии был 5-фторурацил / митомицин С (1-я и 5-я недели). Были проанализированы 5-летние показатели: общая выживаемость, которая составила 83,4 %; безрецидивная выживаемость – 75,7 %;

локальное прогрессирование – выявлено в 13,9% (у пациентов с опухолью небольшого размера T₁₋₂ и местнораспространенным процессом T₃₋₄ составило 0,0 и 39,2% соответственно). Рецидивы первичной опухоли зафиксированы у 14 больных, которым была подведена суммарная доза 63 Гр, а опухоли по размеру составляли 5 см и более и находились в большом объеме дозы облучения; регионарное прогрессирование зафиксировано в 4,6% случаев; отдаленное метастазирование выявлено в 5,0% случаев.

Подводя сравнительную оценку эффективности лечения больных плоскоклеточным раком анального канала, необходимо отметить: наше исследование на большом клиническом материале продемонстрировало более высокие ближайшие результаты лечения, которые явились следствием более выраженного местного противоопухолевого эффекта, обусловленного сочетанным применением современных диагностических методов, современных технологий конформной лучевой терапии с избирательным увеличением дозы на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфоузлы.

С развитием мультигенных тестов в онкологии появилась возможность изучения связей между различными генными сигнатурами и клиническим исходом заболевания, что позволяет получить новую информацию в дополнение к традиционным клинико-морфологическим параметрам. С появлением новым иммунотерапевтических препаратов будущее консервативное лечение, вероятно, примет на вооружение и эти стратегии.

Список литературы

- Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer*. 2004; 101: 281–8. <https://doi.org/10.1002/cncr.20364>.
- Wilkinson JR, Morris EJ, Downing A, Finan PJ, Aravani A, Thomas JD, Sebag-Montefiore D. The rising incidence of anal cancer in England 1990–

2010: a population-based study. *Colorectal Dis*. 2014; 16: O234–9. <https://doi.org/10.1111/codi.12553>.

- Nigro ND, Seydel HG, Considine B Jr., et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983; 51:1826–1829.
- James R.D., Glynne-Jones R., Meadows H.M., Cunningham D., Myint A.S., Saunders M.P., Maughan T., McDonald A., Essapen S., Leslie M., Falk S., Wilson C., Gollins S., et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 516–24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70086-X).
- Gunderson L.L., Winter K.A., Ajani J.A., Pedersen J.E., Moughan J., Benson A.B., Thomas C.R. Jr, Mayer R.J., Haddock M.G., Rich T.A., Willett C.G. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98–11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/ mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 4344–51.
- Ali Hosni et al. The ongoing challenge of large anal cancers: prospective long-term outcomes of intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy / Radiation Medicine Program, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada // *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 29), pp: 20439–20450.
- Kachnic L.A., Winter K., Myerson R.J., Goodyear M.D., Willins J, Esthappan J., Haddock M.G., Roitman M., Parikh P.J., Safran H., Willett C.G. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86: 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.023>.
- Голдобенко Г. В. Термордиотерапия плоскоклеточного рака прямой кишки/ Голдобенко Г. В., Кныш В. И., Ткачев С. И., Тимофеев Ю. М., Перовских А. Г., Юрьева Т. В. // *Советская медицина*. 1987. 12. С. 35–38.
- Малихов А. Г. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала / Дисс. канд. мед. наук. М. 2003.
- Ткачев С. И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований. Дисс. докт. мед. наук, 1994.
- Рыбаков Е. Г. Диагностика и лечение эпидермоидных новообразований аноперинальной области. Дисс. докт. мед. наук. 2008.
- Loren K. Mell, David A. Schomas, Joseph K. Salama et al. Association Between Bone Marrow Dosimetric Parameters and Acute Hematologic Toxicity in Anal Cancer Patients Treated with Concurrent Chemotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy / *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2008, Volume 70, Issue 5, Pages 1431–1437.
- C. Freese, M. Sudhoff, L. M. Lewis et al. The Volume of PET-Defined, Active Bone Marrow Spared Predicts Acute Hematologic Toxicities in Anal Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation Therapy / *University of Cincinnati, Cincinnati, OH / International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, October 1, 2017, Volume 99, Issue 2, Supplement, Pages E148–E149.
- Hiram A. Gay, H. Joseph Barthold, Elizabeth O'Meara et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas / *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 July 2012; 83 (3): 353–362. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
- Umesh Mahantshetty, Rahul Krishnatry, Suresh Chaudhari, Aarti Kanaujia et al. Comparison of 2 Contouring Methods of Bone Marrow on CT and Correlation with Hematologic Toxicities in Non-Bone-Marrow-Sparing Pelvic Intensity-Modulated Radiotherapy With Concurrent Cisplatin for Cervical Cancer / *International Journal of Gynecological Cancer & Volume* 22, Number 8, October 2012; 22: 1427Y1434.
- Myerson RJ et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas / *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 74: 824–830.
- Valentini V, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiation Oncology* 2008, 87: 449–474.
- Тимофеев Ю. М. Злокачественные опухоли анального канала. Дисс. докт. мед. наук. М. 1990.
- Fiam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epi-dermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527–2539.
- Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US Intergroup Anal Carcinoma Trial: Tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1116–1121.
- Ткачев С. И., Глебовская В. В., Ягжунвич И. П. / Современная технология подготовки и проведения лучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала // *Онкологическая колопроктология* 2013 г. № 3 С. 48–53.
- Tepper J.E. Improving local control in rectal cancer: radiation sensitizers or radiation dose / *Tepper J.E., Wang A.Z. // J Clin Oncol*. 2010. 28. P. 1623–1632.
- Глебовская В. В., Ткачев С. И., Расулов А. О. Результаты комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала с использованием передовых технологий радиотерапии // *Вопросы онкологии* 2015 № 4. Стр. 656–660.
- Глебовская В. В., Ткачев С. И., Назаренко А. В., Трофимова О. П., Бульчин П. В., Тимошкина Е. В., Романов Д. С., Зайченко О. С. / Стресс-переломы – редкое осложнение? Собственные наблюдения при современных методах диагностики и лучевой терапии // *Медицинский Азбука. Серия журналов Диагностика и онкотерапия*. Т. 1. № 10. 2018.
- Lawton C. RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer / *Lawton C., Michalski J., El-Naqa I., Buyyounouski M., Lee W.R., Menard C.M. // Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009. 74. 383–7.
- Cozzi L. Radiation therapy of anal canal cancer: from conformal therapy to volumetric modulated arc therapy/ *Cozzi L. // BMC Cancer*. 2014. 14 (1). P. 833.
- Ткачев С. И., Барсуков Ю. А., Трофимова О. П., Назаренко А. В., Царюк В. Ф., Глебовская В. В. / Поирирадиомодификация – перспективный вариант улучшения результатов комбинированного лечения больных злокачественными опухолями // *Радиационная онкология и ядерная медицина* 2011. № 1. Стр. 7–13.
- Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016; 4: e609–16. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7).
- Ярмоненко С. П. Клиническая радиобиология / Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А., Конопляников А. Г. // М. Медицина. 1992.
- Dubois J.B. Planning Study to Compare Plans Using Volumetric Arc Therapy or IMRT for the Treatment of Anal Canal Cancer. All CRLC Val-d'Aurelle-Paul-Lamarque / *Dubois J.B., S. Vieillot, C. Liacer Moscardo, C. Lemanski, D. Azria, P. Fenoglio A. // Montpellier*. 2011.

Для цитирования: Глебовская В. В., Ткачев С. И., Борисова Т. Н., Трофимова О. П., Иванов С. М., Алиев С. Б., Романов Д. С., Мамедли З. З., Гордеев С. С., Бесова Н. С. Влияние IMRT- и VMAT-технологий на выбор суммарной очаговой дозы лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком анального канала. *Медицинский алфавит*. 2020; (29): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-13-20>.

For citation: Glebovskaia V. V., Tkachev S. I., Borisova T. N., Trofimova O. P., Ivanov S. M., Alieva S. B., Romanov D. S., Mamedli Z. Z., Gordeev S. S., Besova N. S. Impact of IMRT-and VMAT technologies on selection of total dose of radiation therapy in patients with squamous cell carcinoma of anal canal. *Medical alphabet*. 2020; (29): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-13-20>.



Хирургия и метастазы рака желудка в печени

Ф. М. Джуряев, аспирант
С. Л. Гуторов, д.м.н., в.н.с.
Е. И. Борисова, к.м.н., с.н.с.
Г. Г. Хакимова, аспирант

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

Surgery and metastases of stomach cancer in liver

F. M. Dzhuraev, S. L. Gutorov, E. I. Borisova, G. G. Khakimova
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Метастазы рака желудка в печени определяют плохой прогноз заболевания. Целесообразность их хирургического удаления до настоящего времени представлялась спорной. Однако, по данным ряда исследователей, удаление потенциально операбельных изолированных метастазов в печени позволяет у части больных значительно повысить общую и безрецидивную выживаемость. Обзор посвящен анализу прогностических факторов, позволяющих отбирать пациентов для хирургического удаления метастазов рака желудка в печени. Основными критериями названы: эффективная периперационная химиотерапия; стадия ранее T4, N0, отсутствие лимфоваскулярной инвазии, отсутствие перитонеальной диссеминации, число менее 3, размер менее 4 см, локализация метастазов в одной доле, низкий уровень онкомаркеров СА 19-9 и РЭА.

Ключевые слова: рак желудка, метастазы в печени, удаление метастазов.

Summary

Liver metastases of gastric cancer determine the poor prognosis. Until now The expediency of their surgical removal has been controversial. However, according to a number of studies, the removal of potentially operable isolated liver metastases allows a significant increase of overall and relapse-free survival in some cases. The review is dedicated to the analysis of prognostic factors that allow selecting patients for surgical removal of liver metastases of gastric cancer. The main criteria are: effective perioperative chemotherapy; stage under T4, N0, absence of lymphovascular invasion, absence of peritoneal dissemination, number less than 3, size up to 4 cm, localization of metastases in one lobe, low level of cancer markers CA 19-9 and CEA.

Key words: gastric cancer, liver metastases, removal of metastases.

Согласно данным GLOBOCAN2018, рак желудка (РЖ) является третьей ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире после рака легких и колоректального рака.

В связи с поздним началом и неспецифическими симптомами большинство случаев рака желудка диагностируются в запущенной стадии, при этом проведение радикальной резекции возможно менее чем у 30% пациентов. Различают синхронные и метакронные с первичной опухолью желудка метастазы. К первым относят выявленные до или во время операции или в течение 6 месяцев после гастрэктомии. Ко вторым – реализовавшиеся в более поздние сроки. На момент постановки диагноза в 35–41% случаев имеются отдаленные метастазы. Из них в 14–17% – в печени [1]. Частота рецидива болезни, по данным MSKCC, составляет 42%; из них отдаленные метастазы – 51%, среди которых 37% – в печени. В Западной Европе частота метастазирования в печень рака желудка за весь период болезни варьирует от 30 до 50% в зависимости от наличия или отсутствия программ скрининга рака желудка. Частота метакронного поражения печени (после радикальной гастрэктомии), как первый признак прогрессирования, составляет 25–30%, при этом в 80% случаев – в течение первых 2 лет. Прогноз при метастазах в печени крайне неблагоприятен; 3-летняя общая выживаемость составляет менее 10%. Как единственный признак прогрессирования изолированные метастазы в печени встречаются редко, составляя не более 10%.

При метастатическом раке желудка стандартным подходом является паллиативная химиотерапия, направленная на увеличение качества и продолжительности жизни. Хирургическое лечение при метастатической болезни обычно не рассматривалось в связи с крайне неблагоприятным прогнозом в целом. Однако за последние годы произошел определенный прогресс как в совершенствовании хирургической техники, так и лекарственной терапии, что сделало актуальным внедрение хирургических методов. При наличии изолированных метастазов только в яичниках или единичных в легких, как единственного проявления метастатической болезни, вопрос об выполнении их хирургического удаления в ряде случаев решается положительно. Существенно более сложная ситуация возникает при выявлении потенциально операбельных метастазов только в печени.

К настоящему времени имеется ряд публикаций и исследований, где было продемонстрировано позитивное влияние на продолжительность жизни удаления метастазов как компонента комбинированного лечения у тщательно отобранных больных.

Цель обзора – попытка определения признаков, способствующих оптимальному отбору пациентов для хирургического удаления метастазов рака желудка в печени (МРЖП).

Данные об эффективности хирургических вмешательств при метастазах рака желудка в печени основаны на ретроспективных исследованиях и систематических обзорах. В целом резекция метастазов в печени при раке желудка выполняется редко: так, в юго-восточной популяции из 100 тысяч больных с метастазами в печени только у 4% было выполнено оперативное лечение. В настоящее время целесообразность резекции метастазов рака желудка в печени не установлена. Однако, по данным ряда авторов, удаление метастазов в печени ассоциируется со значительным увеличением ОВ. При этом отсутствуют рандомизированные исследования и, как следствие, выверенные критерии отбора больных.

В исследовании коллектива авторов [2] медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 9 месяцев, и 5-летняя БРВ достигла 30% у тщательно отобранных для хирургического лечения больных. В то же время, несмотря на отбор и выполненную R0-резекцию, у половины из них рецидивы возникли в течение первого года. Возможно, это объясняется различиями в морфологических характеристиках опухоли и предоперационной опухолевой нагрузки, влияющих на прогноз [2].

Определенная роль метастазэктомии была продемонстрирована в исследовании Tiberio *et al.* [3]. Авторами ретроспективно проведено сравнение эффективности радикальной хирургии – удаления первичной опухоли и метастазов в печени с паллиативной гастрэктомией без резекции последних. Было показано, что отдаленные результаты после удаления метастазов в печени были лучше, 5-летняя выживаемость составила 9,3 и 0,0% соответственно.

Близкие результаты получены в анализе (также ретроспективном) регистра AGAMENON, включившем 1 792 больных распространенным раком желудка [4], дистального отдела пищевода или кардиоэзофагеальным раком. Из них только у 5% (92 больных) выполнено хирургическое удаление метастазов. Установлено достоверное увеличение 3-летней выживаемости, достигшей 30,6% после метастазэктомии, в сравнении с 8,4% у больных с неудаленными метастазами ($p < 0,001$). Медиана ОВ после метастазэктомии составила 16,7 месяца.

Таким образом, у тщательно отобранных больных удаление метастазов в печени явно улучшает прогноз, но отсутствуют признанные и проверенные критерии выбора, позволяющие сузить популяцию, где данное вмешательство неоправданно. Их поиску посвящен ряд исследований.

В многоцентровом исследовании японской популяции Т. Kinoshita *et al.* [2] были установлены три неблагоприятных прогностических фактора: 1) инвазия серозной оболочки первичной опухолью, 2) три метастаза и более в печени, 3) размер метастазов в печени более 50 мм.

Краткий комментарий. Инвазия серозной оболочки желудка ассоциируется с высоким риском перитонеаль-

ной диссеминации, при ее наличии удаление метастазов в печени, скорее, нецелесообразно. При наличии второго и третьего признаков резко возрастают риски рецидивов в печени, в том числе за счет наличия исходно не визуализируемых микрометастазов в органе. Теоретически это можно нивелировать высокоэффективной периперационной лекарственной терапией.

В более позднем исследовании также показали, что глубина инвазии первичной опухоли ($p < 0,001$), степень радикальности хирургического вмешательства (резекция R0; $p = 0,001$), сроки развития поражения печени ($p < 0,001$) и проведение адьювантной химиотерапии ($p < 0,001$) являются независимыми маркерами увеличения выживаемости [5]. Важным показателем является радикальная резекция в объеме R0. Показано, что ее выполнение может значительно снизить вероятность рецидива у больных раком желудка даже у пациентов с множественными рассеянными метастазами в обеих долях печени. На наш взгляд, более важным фактором является наличие лекарственного контроля опухоли (скорее, достижение объективного эффекта) при метастатической болезни, так как именно отдаленные метастазы (а не рецидивная опухоль) являются основным фактором, определяющим выживаемость.

Важным показателем прогноза являются сроки развития метастатического поражения печени. Частота синхронных составляет 5–10%, метакронных – до 37% [6].

Синхронные метастазы рака желудка в печени считаются одним из ключевых неблагоприятных факторов прогноза. По данным Kinoshita *et al.* [2], при метакронных метастазах в печени показатели выживаемости были существенно выше, чем при синхронных. Скорее всего, это обусловлено более агрессивной биологией опухоли, обуславливающей более раннюю диссеминацию.

При метакронных метастазах в печени факторами негативного прогноза, по данным Тиберио и др. [3], являются глубина инвазии первичной опухоли T4 ($p = 0,019$), ее G3-дифференцировка ($p = 0,018$) и выявление метастазов в лимфатических узлах ($p = 0,05$). Кроме того, проведенный авторами многофакторный анализ показал, что влияние на выживаемость оказал факт выполнения резекции метастазов в объеме R0 ($p < 0,001$). Метастазы в печень РЖ, как правило, стадияруются в соответствии с системой, предложенной Японской ассоциацией по лечению рака желудка. Различают следующие: Н0 – метастазы в печени отсутствуют; Н1 – метастазы в печени ограничены одной долей печени; Н2 – изолированные метастазы в обеих долях печени; Н3 – множественные метастазы в обеих долях печени.

К факторам, традиционно расцениваемым как лимитирующим, относят размер (более 4 см, у ряда авторов – 5 см) и число метастазов в печени (более трех). Эти показатели важны для отбора больных на хирургического этап; однако, возможно, что размер и количество метастазов имеют вторичное значение при возможности их

радикального удаления. Удаление потенциально резектабельных метастазов в печени представляется оправданным, независимо от их числа, при условии, что все они могут быть резецированы в объеме R0. Эта позиция поддерживается данными Takemura и соавт. [7]: 5-летняя общая выживаемость составила 37% и ОВ – 34 месяца после макроскопически R0 или R1-резекций метастазов у 64 больных.

Локализация первичной опухоли в определенной степени может играть роль лимитирующего фактора. В мире наблюдается тенденция к увеличению частоты проксимальной локализации рака желудка. В отличие от дистальных, они биологически более агрессивны и имеют худший прогноз в целом. Тем не менее необходимо принимать в расчет морфологию опухоли. В частности, при проксимальной локализации выше частота HER2-позитивных опухолей, а включение в режимы химиотерапии трастузумаба при метастатической болезни существенно повышает эффективность лечения, которая в конечном итоге и определяет показатели выживаемости.

Лапароскопия является одним из ключевых методов, влияющих на принятие решение о выполнении радикальной операции при ранних стадиях болезни. При изолированных и потенциально операбельных метастазах в печени и отсутствии визуализируемых метастазов по брюшине она должна быть дополнена цитологическим исследованием перитонеальных смывов. Выявление опухолевых клеток в смывах позволяет установить группу больных, имеющих высокий риск метастазирования по брюшине [8]. В такой ситуации оперативное лечение на первом этапе является, как минимум, не лучшим решением. Более того, выполнение лапароскопии с цитологическим исследованием смывов с брюшины оправданно после неоадьювантной терапии в потенциально резектабельных случаях. Если выявлены ограниченные метастазы в печени и позитивные смывы с брюшины, целесообразно проведение лекарственного лечения в течении 4–6 месяцев. При отсутствии прогрессирования выполняются повторная лапароскопия и смывы. В отсутствии опухолевых клеток в смывах возможно обсуждать оперативное лечение, которое позволит получить длительную выживаемость у ограниченного числа больных.

Улучшение результатов лечения метастатического рака желудка актуализируют новую концепцию конверсионного лечения, целью которого является создание условий для выполнения R0-резекции после эффективной лекарственной терапии исходно нерезектабельных или условно резектабельных опухолей [9, 10]. Данный подход в настоящее время успешно применяется в лечении изолированных метастазов рака толстой кишки в печени и (или) легких. Потенциально возможные варианты при метастатическом раке желудка представлены на рис. 1 (адаптировано по A. Guner, Yildirim R. *Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines. Transl. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 4: 58. <http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2019.08.03>*).

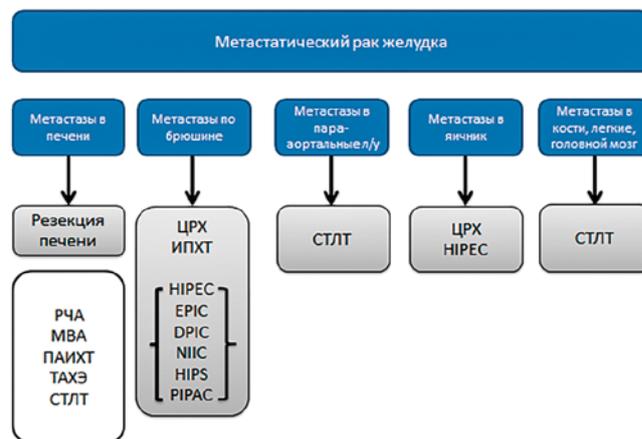


Рисунок 1. Потенциально возможные варианты лечения больных с метастатическим раком желудка. *Примечание.* Терапевтические подходы, отмеченные серым прямоугольником, указывают на то, что эти варианты являются частью конверсионной хирургии. РЧА – радиочастотная абляция; МВА – микроволновая абляция; ПАИХТ – печеночная артериальная инфузионная химиотерапия; ТАХЭ – трансартериальная инфузионная химиотерапия; СТЛТ – тереотаксическая лучевая терапия; ЦРХ – циторедуктивная хирургия; ИПХТ – интраперитонеальная химиотерапия; HIPEC – гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия; EPIC – ранняя послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия; DPIC – отсроченная послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия; NIIC – нормотермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия; NIPS – неоадьювантная интраперитонеальная и системная химиотерапия; PIPAC – аэрозольная интраперитонеальная химиотерапия.

Исходя из анализа литературы факторы благоприятного прогноза можно грубо разделить на ряд основных категорий.

- 1) Ассоциированные с первичной опухолью:
 - a) отсутствие серозной инвазии;
 - b) отсутствие лимфатической или венозной инвазии;
 - c) дистальное расположение первичной опухоли;
 - d) высокая дифференцировка опухоли.
- 2) Ассоциированные с метастатическим поражением печени:
 - a) поражение одной доли печени;
 - b) число метастатических очагов ≤ 3 , особенно при поражении одной доли печени;
 - c) диаметр наибольшего очага ≤ 4 см;
 - d) метакронные метастазы.
- 3) Ассоциированные с внепеченочными метастазами:
 - a) отсутствие перитонеальной диссеминации;
 - b) отсутствие метастазов в лимфоузлы.
- 4) Ассоциированные с методом и объемом лечения:
 - a) отрицательные края резекции R0;
 - b) лимфодиссекция в объеме D2;
 - c) наличие эффекта периоперационной химиотерапии.
- 5) Биохимические:
 - a) низкие уровни РЭА и СА 19–9.

Таким образом, нет единой тактики лечения рака желудка с метастазами в печень и отсутствуют четкие показания для проведения хирургического лечения. Существующие факторы прогноза остаются недостаточно информативными и не позволяют уста-

новить показания к удалению метастазов в печени в широкой популяции больных. Отсутствие рандомизированных исследований не позволяет установить преимущества удаления метастазов в печени в сравнении с только лекарственной терапией в сопоставимых по исходным характеристикам группах больных. Ряд клиницистов, скорее обоснованно, придерживаются мнения, что метастатический рак желудка является системным заболеванием, где нет места удалению метастазов.

Тем не менее данные последних лет показали эффективность проведения хирургического вмешательства. Ключом к успеху является четкое определение больных, потенциально имеющих выгоду хирургического этапа и позволяющих избежать избыточного лечения в случае их отсутствия. На наш взгляд, наиболее значимыми критериями отбора для хирургического удаления метастазов в печени являются: эффективная периперитонеальная химиотерапия; стадия ранее T4, N0, отсутствие лимфоваскулярной инвазии, отсутствие перитонеальной диссеминации, число менее 3, размер менее 4 см, локализация метастазов в одной доле, низкий уровень онкомаркеров СА 19–9 и РЭА. Хирургический этап в данной группе может реализоваться в существенное увеличение выживаемости

больных и должен быть рассмотрен как часть мультидисциплинарного подхода при метастазах в раке желудка в печени.

Список литературы

1. Qiu MZ, Shi SM, Chen ZH, et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer Med* 2018; 7: 3662–72.
2. Kinoshita T, Kinoshita T, Saiura A, Esaki M, Sakamoto H, & Yamanaka T. (2014). Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *British Journal of Surgery*, 102 (1), 102–107.
3. Tiberio G. A. M., Baiocchi G. L., Morgagni P., Marrelli D., Marchet A., Cipollari C., de Manzoni G. (2014). Gastric cancer and synchronous hepatic metastases: is it possible to recognize candidates to R0 resection? *Annals of Surgical Oncology*, 22 (2), 589–596.
4. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echavarría I, Sánchez Cánovas M et al. Surgery for metastases for esophageal-gastric cancer in the real world: Data from the AGAMENON national registry. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Aug.
5. Sheraz R, Markar, Hugh Mackenzie, Sameh Mikhail et al. Surgical resection of hepatic metastases from gastric cancer: outcomes from national series in England. February 2016. The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2016.
6. Li Z, Fan B, Shan F, Tang L, Bu Z, Wu A, et al. Gastrectomy in comprehensive treatment of advanced gastric cancer with synchronous liver metastasis: a prospectively comparative study. *World J Surg Oncol*. (2015) 13: 212.
7. Takemura N, Saiura A, Koga R, et al. Long-term outcomes after surgical resection for gastric cancer liver metastasis: an analysis of 64 macroscopically complete resections. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 951–957.
8. De Andrade JP, Mezhr JJ The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol*. 2014 Sep; 110 (3): 291–7. Epub 2014 May 22.
9. Yamaguchi K, Yoshida K, Tanaka Y, et al. Conversion therapy for stage IV gastric cancer—the present and future. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 50.
10. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016; 19: 329–38.

Для цитирования: Джурев Ф. М., Гуторов С. Л., Борисова Е. И., Хакимова Г. Г. Хирургия и метастазы рака желудка в печени. *Медицинский алфавит*. 2020; (29): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-21-24>

For citation: Dzhuraev F. M., Gutorov S. L., Borisova E. I., Khakimova G. G. Surgery and metastases of stomach cancer in liver. *Medical alphabet*. 2020; (29): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-21-24>



Раковые клетки используют «уловки» нейронов, чтобы распространяться в организме

Ученые из Рокфеллеровского университета (США) обнаружили, что опухоли молочной железы и легких могут использовать сигнальный путь нервных клеток, чтобы распространяться по другим органам и образовывать вторичные очаги. В статье, опубликованной в журнале *Nature*, исследователи описывают, как эти раковые клетки привлекают близлежащие кровеносные сосуды, чтобы получить доступ к нервному сигналу, что в конечном итоге позволяет им вырваться из первичной опухоли в кровотоке.

Раковые опухоли, вне зависимости от размера, формы и места образования, могут обманывать наш организм ради своей выгоды, выдавая себя за здоровые клетки или «похищая» их. Классический пример «пиратской тактики» опухоли – ее способность притягивать близлежащие кровеносные сосуды и подключаться к центральному источнику кислорода и питательных веществ в организме. Несколько лет назад ученые заметили, что опухоли, которые в конечном итоге дают метастазы, обычно притягивают к себе больше сосудов, чем те, которые этого не делают.

Ученые предположили, что клетки внутренней оболочки кровеносных сосудов посылают сигнал, дающий раковым клеткам в первичной опухоли команду метастазировать. Исследование показало, что этим сигналом является белок Slit2, который в нервной системе обычно помогает двигаться нервным клеткам, когда образуется новая нервная сеть.

Как клетки рака груди и легких смогли заставить клетки кровеносных сосудов создавать и высвободить Slit2, и ровно столько, чтобы клетки смогли попасть в кровоток и распространиться по организму? Лабораторное исследование с мышами показало, что клетки опухоли сначала активируют заглушенную ДНК, чтобы произвести двуцепочечную РНК, которая в свою очередь действует как сигнал, запускающий эндотелиальный белок Slit2 и далее движение клеток из первичной опухоли в кровь.

Белок Slit2 потенциально может служить мишенью для диагностики. По активности белка врачи могут, например, определить, что рак покинул первичную опухоль и начал образовывать метастазы. Также есть шанс, что ученые смогут разработать новое лекарство, которое сдерживает метастазирование, блокируя работу белка Slit2.

Источник: www.oncology.ru



Первый опыт применения вакуумной аспирационной биопсии молочной железы под МРТ-наведением

М. Л. Мазо, С. Н. С.¹

О. Э. Якобс, вед. н. с. отделения маммологии²

О. С. Пучкова, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики,^{2,3}

М. В. Фельдшеров, зав. отделением лучевой диагностики⁴

Е. В. Кондратьев, С. Н. С.⁵

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

²АО «Ильинская больница», г. Москва

³Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

⁴ООО «Гута-клиник», г. Москва

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва

First experience with MRI-guided vacuum aspirated breast biopsy

M. L. Mazo, O. E. Jacobs, O. S. Puchkova, M. V. Feldsherov, E. V. Kondratyev

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Ilyinskaya Hospital, Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Guta-Clinic Co., National Medical Research Centre for Surgery n.a. A. V. Vishnevsky; Moscow, Russia

Резюме

Частота выявления рака молочной железы с помощью МРТ при недостаточной информативности других методов лучевой диагностики составляет от 5,2 до 26,3%. При подозрительных новообразованиях молочной железы категории BI-RADS 4, 5 показана морфологическая верификация под контролем метода наилучшей визуализации, в частности МРТ с контрастированием. Цель. Показать возможности и особенности проведения вакуумной биопсии молочной железы под МР-навигацией, в том числе при имплантах. Материал и методы. Проведены комплексное клинико-рентгенографическое и (или) сонографическое обследование и МР-маммография 54 женщин в возрасте от 28 до 70 лет с профилактической и диагностической целью. Из них семь новообразований были выявлены только благодаря МР-маммографии с контрастным усилением, морфологическая верификация которых была осуществлена с помощью вакуумной аспирационной биопсии под МР-контролем. Результаты. Из 54 пациенток с новообразованиями молочной железы у 14 выявлен рак молочной железы, у 26 – заболевания доброкачественной природы. Продемонстрирована эффективность комплексного обследования и малоинвазивных высокотехнологичных процедур под контролем МРТ в ранней уточненной диагностике рака молочной железы, в том числе на фоне имплантатов. Вакуум-ассистированная биопсия молочной железы под МР-контролем является быстрым, безопасным и точным диагностическим методом морфологической верификации подозрительных новообразований молочной железы, не имеющих отображения при рентгеновской и ультразвуковой маммографии.

Ключевые слова: вакуумная аспирационная биопсия молочной железы (ВАБ), МРТ молочных желез, рак молочной железы, имплант молочной железы.

Summary

The rate of detection of breast cancer by MRI, while other methods of radiological diagnosis are not sufficiently informative, ranges from 5.2 to 26.3 per cent. Suspicious breast tumors of category BI-RADS 4, 5 show morphological image-guided biopsy verification, in particular MRI with contrast. Purpose. To show the possibilities and features of carrying out MRI-guided vacuum breast biopsy, including after aesthetic breast augmentation. Material and methods. A comprehensive X-ray, ultrasound and MRI examination of 54 women aged between 28 and 70 years with different breast tumors was conducted. Of these, five were detected only by breast MRI with contrast, and were morphologically verified by MRI-guided vacuum aspiration biopsy. Results. 14 of the 54 patients with breast mass were diagnosed with breast cancer and 26 were diagnosed with benign diseases. The effectiveness of comprehensive examination and low-invasive high-tech MRI-guided procedures in early refined screening for breast cancer, including after aesthetic breast augmentation, has been demonstrated. MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy is a fast, safe and accurate diagnostic method of morphological verification of suspicious breast tumors that do not have X-ray and ultrasound.

Key words: vacuum biopsy (VAB), breast MRI, breast cancer, breast implant.

Введение

Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез с контрастированием с 1980-х годов применяется в качестве дополнительного метода в сложных диагностических ситуациях, чувствительность метода составляет 90,0% (88,0–92,0%), специфичность – 72,0% (67,0–77,0%) [1, 2]. Преимуществом метода является выявление рака менее 1 см, который не визуализируется при рентгеновской и ультразвуковой маммографии [3–5].

По данным литературы, частота выявления рака молочной железы с помощью МРТ при недостаточной информативности других методов составляет от 5,2 до 26,3% [3]. Так, Сарданелли и соавт. (1998) выявляли рак с помощью МРТ у 26,3% из 19 пациентов, а Ли и соавт. (1999) – у 10,5% из 86 пациентов с гистологической верификацией под контролем этого метода [22, 26]. При этом в 1990-х годах использовали два конкурирующих метода: маркировку с последующей эксцизионной биопсией и пункционную биопсию.



Рисунок 1. Оборудование: А – устройство для вакуумной биопсии молочной железы; В – зонд для вакуумной биопсии; С – МР-томограф; внешний вид открытой маммографической катушки для биопсии; D – решетка для биопсии под МР-контролем.

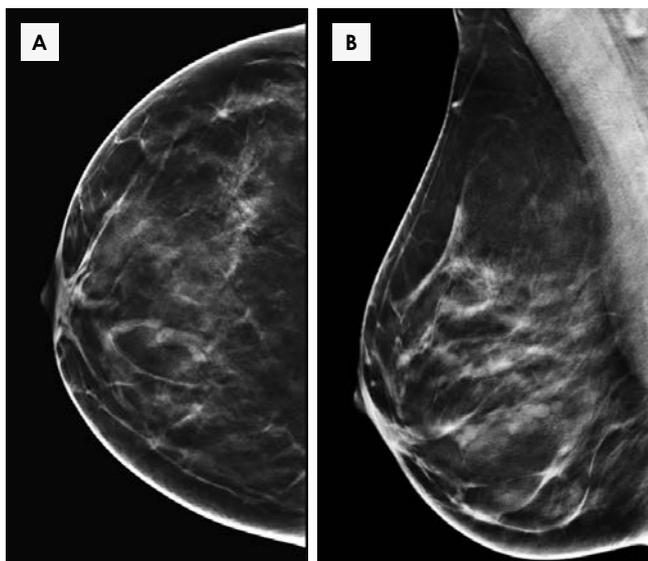


Рисунок 2. Пациентка А. Томосинтез правой молочной железы на уровне зоны интереса (ретроспективная оценка). А – прямая проекция; В – косая проекция. Патологические образования не определяются.

В 1999 году S. Н. Heuwig-Köbrunner с соавт. впервые описали методические особенности вакуумной биопсии под МР-наведением [10]. В последующем разными исследователями совершенствовались методологические технологии, обеспечивающие быстроту, безопасность, точность, минимальную травматизацию молочной железы по сравнению с открытой хирургической биопсией [8–21].

Настоящее исследование ставит целью продемонстрировать эффективность вакуумной биопсии под МРТ-контролем с контрастированием на примере клинических наблюдений с новообразованиями молочной железы, выявленных при МРТ, в том числе на фоне имплантов.

Материалы и методы

Представлены клинические наблюдения трех пациентов, прошедших комплексное клиничко-рентгено-сонографическое обследование молочных желез по поводу новообразований неясной природы. Для определения дальнейшей тактики им была назначена МР-маммография с контрастным усилением (КУ), по результатам которой классифицирована категория BI-RADS 4 с рекомендациями проведения биопсии под МР-контролем для верификации диагноза.

Биопсию проводили с помощью устройства для вакуумной биопсии молочной железы Encor Enspire (BARD, США) с зондом калибра 7 G, совместимого с МР-томографом Optima MR 450W 1,5T (GE, США) со специализированной открытой катушкой для биопсии молочных желез и локализационной решеткой (рис. 1).

Клинические примеры

Пациентка А., 41 год. Без жалоб обратилась для планового обследования молочных желез в связи с выявленным носительством мутации гена *BRCA1*. В семейном анамнезе у матери и сестры был выявлен рак молочной железы, явившийся причиной их смерти, другие случаи онкологических заболеваний среди родственников первого и второго родства отсутствовали. При осмотре и пальпации молочных желез и аксиллярных областей патологические образования не были выявлены. По результатам маммографии с применением томосинтеза определялась картина нерезко выраженной диффузной мастопатии на фоне преобладающей жировой ткани (маммографическая плотность по ACR-B). Патологические образования отсутствовали. Заключение: нерезко выраженная диффузная мастопатия категории BIRADS 1 (рис. 2). С учетом анамнеза и молодого возраста проведена МР-маммография с контрастным усилением, при которой в центральном отделе правой молочной железы на расстоянии 3,5 см от соска определялась зона быстрого линейного накопления контрастного препарата размерами 3,4 × 0,3 см с персистирующим типом кривой в отсроченную фазу контрастирования, признаками повышения скорости перфузии (рис. 3). Аксиллярные лимфатические узлы с сохраненной структурой. Высказано подозрение на внутрипротоковый рак (DCIS) категории BIRADS 4. Для уточнения природы изменений произведена ВАБ правой молочной железы под МР-контролем с последующим гистологическим исследованием (рис. 4).

При гистологическом исследовании обнаружены фрагменты ткани молочной железы с пролиферативными фиброзно-кистозными изменениями, очагами пролиферации эпителия протоков без атипии. По результатам комплексного обследования пациентка А. была направлена под наблюдение онколога с рекомендацией контрольной МРТ через 6 месяцев.

Пациентка В., 54 года. Жалобы на уплотнение в левой молочной железе в верхне-наружном квадранте, которое обнаружила самостоятельно 2 недели назад. При маммографии патологические образования не визуализировались (рис. 5).

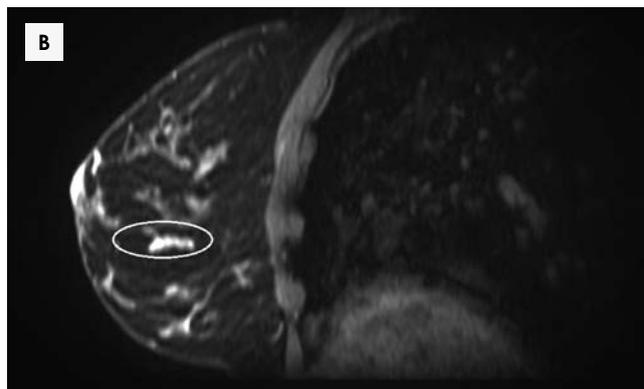
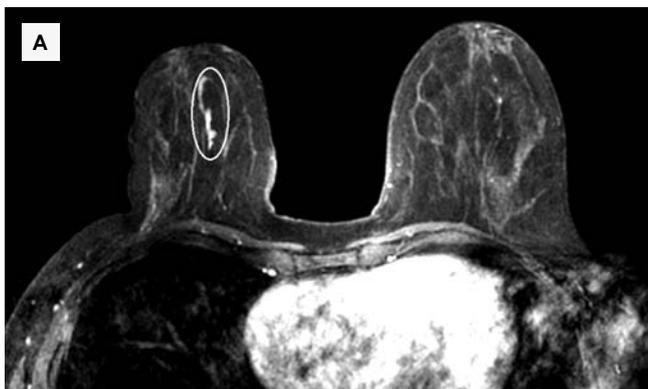


Рисунок 3. Пациентка А. МР-томограмма молочных желез с КУ: А – аксиальная проекция; В – сагиттальная проекция. В правой молочной железе в центральном отделе – зона линейного накопления контрастного препарата (обведено овалом).

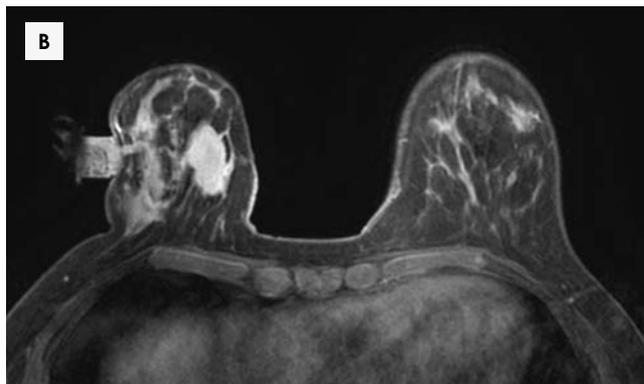
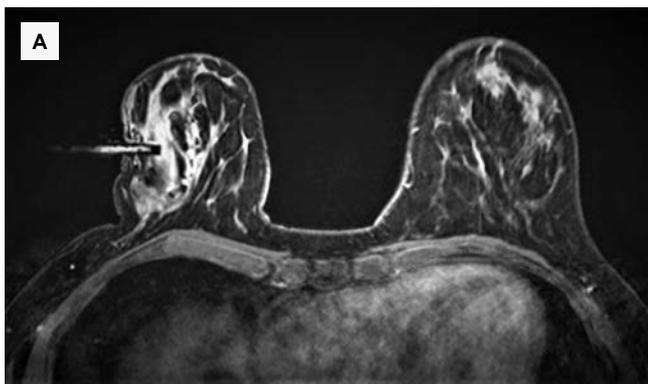


Рисунок 4. Пациентка А. ВАБ новообразования правой молочной железы под МР-контролем: А – T1w-изображение в момент позиционирования проводной канюли в зону интереса; В – T1w-изображение молочных желез после биопсии (гематома во внутренних квадрантах правой молочной железы).

При УЗ-дообследовании в левой молочной железе в верхне-наружном квадранте – опухолевый узел $2,5 \times 1,9$ см с неровными контурами, другие патологические образования выявлены не были. С учетом высокой маммографической плотности для уточнения распространенности опухолевого процесса в левой молочной железе было показано МРТ-дообследование, по результатам которого в верхне-наружном квадранте левой молочной железы на расстоянии 7,0 см от ареолы определялось образование размером $2,4 \times 2,0$ см с нечеткими неровными контурами, быстро гетерогенно накапливающее контрастный препарат с фокусами вымывания в отсроченную фазу

контрастирования – опухолевый узел. Другие патологические очаги в левой молочной железе не определялись. В правой молочной железе в центральном отделе на расстоянии 5,0 см от ареолы визуализировали образование с четкими ровными контурами размером $0,8 \times 0,7$ см, быстро гомогенно накапливающее контрастный препарат с персистирующим типом кривой в отсроченную фазу контрастирования (рис. 6).

Под УЗ-контролем произведена трепан-биопсия левой молочной железы, верифицирован люминальный подтип А рака молочной железы. Несмотря на отсутствие симптоматики, по данным рентгеновской и ультразвуковой

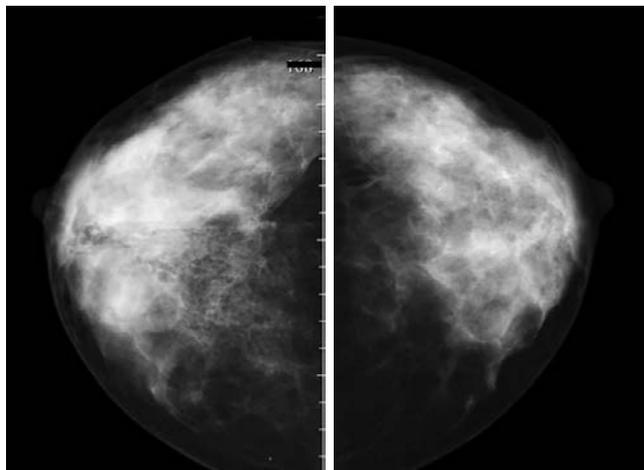
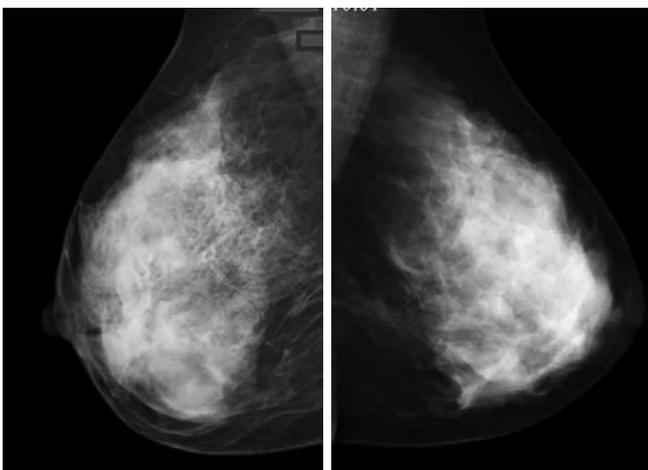


Рисунок 5. Пациентка В. Маммограммы левой и правой молочных желез в прямой и косой проекциях. В обеих молочных железах маммографическая плотность по ACR типа С, на фоне которой патологические образования достоверно не визуализировались.

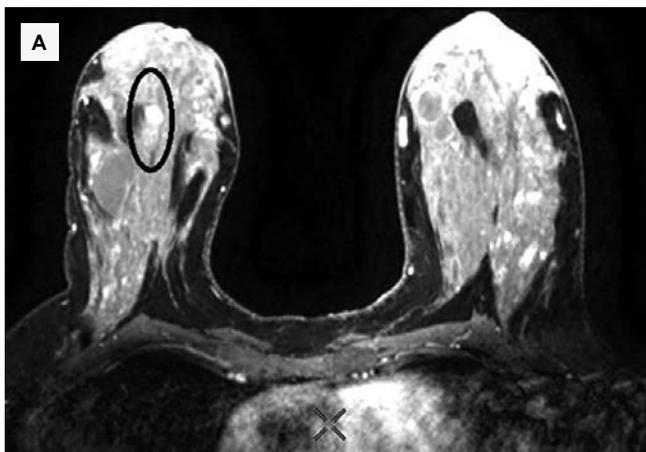
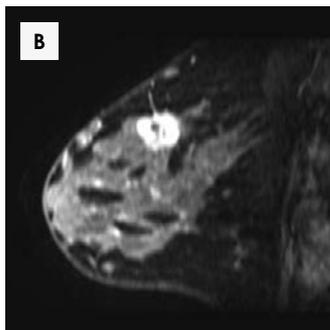


Рисунок 6. Пациентка В. МР-томограмма молочных желез с КУ. А – аксиальная проекция. В правой молочной железе в центральном отделе – образование с гиперфиксацией препарата (обведено овалом); В – МР-томограмма левой молочной железы с КУ. Сагитальная проекция. В левой молочной железе в верхне-наружном квадранте – образование гетерогенно накапливающее контрастный препарат (опухолевый узел).



маммографии справа, и с учетом наличия рака левой (контралатеральной) молочной железы, для уточненной диагностики произведена вакуумная биопсия правой молочной железы под МР-контролем (рис. 7).

Полученный биоптат правой молочной железы был отправлен на гистологическое исследование, по результатам которого была выявлена периканаликулярная фибroadенома.

Пациентка В. была направлена на консультацию онколога. С учетом данных комплексного лучевого обследования обеих молочных желез, на первом этапе было показано хирургическое вмешательство в объеме радикальной резекции левой молочной железы. По поводу фибroadеномы правой молочной железы – динамическое наблюдение через 6 месяцев.

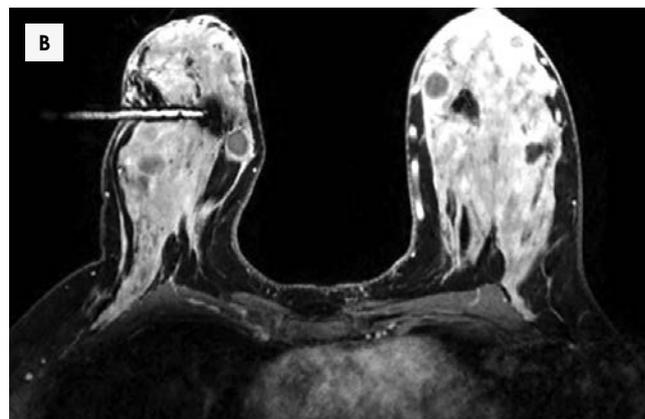
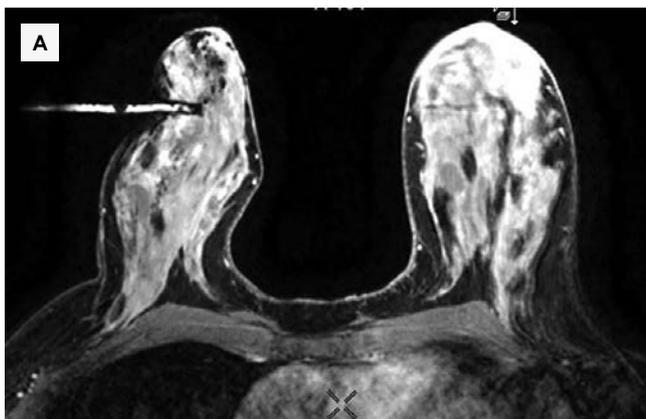


Рисунок 7. Пациентка В. ВАБ новообразования правой молочной железы под МР-контролем: А – Т1w-изображение в момент позиционирования проводной канюли в зону интереса; В – ВАБ новообразования правой молочной железы под МР-контролем: Т1w-изображение после выполнения биопсии, перед установкой метки.

Пациентка С., 53 года. В анамнезе: 15 лет назад – эндопротезирование молочных желез. Обратилась для проведения скрининговой маммографии.

По данным обзорной маммографии, выявлена локальная асимметрия правой молочной железы (рис. 8), которая явилась показанием для маммографического томосинтеза, при котором в верхне-наружном квадранте определялся участок тяжелой перестройки структуры размерами $2,0 \times 2,0$ см (рис. 9). При ультразвуковом обследовании обеих молочных желез и прицельном УЗИ правой молочной железы изменения не выявлены.

Для уточнения природы новообразования выполнено МРТ молочных желез с контрастным усилением. В правой молочной железе на границе наружных квадрантов на расстоянии 2,0 см от соска определялась зона контрастирования неоднородной плотности неправильной формы $2,5 \times 2,3$ см. (рис. 10).

На основании данных комплексного обследования высказано подозрение на рак правой молочной железы (BI-RADS 4). С учетом более достоверной визуализации патологического образования при МРТ пациентке была рекомендована биопсия правой молочной железы под МР-контролем (рис. 11). По результатам гистологического исследования биоптата выявлен инвазивный рак молочной железы без признаков специфичности, люминальный подтип А.

Таким образом, благодаря использованию комплекса лучевых методов исследования и применению оптимальной интервенционной методики пациентке был установлен диагноз в кратчайшие сроки на дооперационном этапе.

Для эффективной МР уточненной диагностики заболеваний молочной железы большое значение имеет правильный методический подход к выполнению исследования.

Методика проведения вакуумной биопсии под МР-контролем

Подготовка к исследованию. Предварительно врач объясняет пациентке необходимость отсутствия малейших движений в течение всего исследования, уточняет аллергологический анамнез, наличие сопутствующих заболеваний почек. При постоянном приеме аспирина

рекомендовали прекращение его приема за 7 дней до процедуры, при приеме антикоагулянтов – за 3 дня, а также отказ от приема пищи за 2 часа до процедуры.

Основные технологические моменты выполнения вакуумной биопсии под МР-контролем. Молочные железы помещали внутрь катушки, производили дозированную компрессию исследуемой железы для точного позиционирования новообразования и биопсийного устройства. МР-протокол для биопсии включал T1-взвешенную пре- и первую постконтрастную серию изображений в аксиальной и сагиттальной проекциях. На рабочей станции производили определение зоны интереса, после чего в зоне рассчитанных координат дезинфицировали кожу и производили местную инфильтративную анестезию зоны биопсии вглубь железы раствором ропивакаина 2 мг/мл 20–30 мл, затем скальпелем производили разрез кожи (0,5 см), перед которым в локализационную сетку вставляли проводник для биопсийного устройства. Для создания канала в отверстие проводника вставляли стилет и погружали его в молочную железу на заданную глубину, после его извлечения в канюлю устанавливали пластиковую МР-контрастную заглушку, верхушка которой должна была оказаться в зоне интереса. Корректность положения устройства оценивали путем повторного помещения пациентки внутрь магнита с последующим сканированием. При правильном позиционировании пациентку выдвигали из магнита, вместо заглушки в канюлю вставляли устройство для вакуумной биопсии. Далее в автоматическом режиме производили забор образцов ткани зондом, вращающимся на 360 градусов вокруг собственной оси. Для оценки остаточной опухоли или образования производили контрольное МР-исследование, на основании которого принимали решение о продолжении или окончании процедуры. Для обозначения зоны биопсии после извлечения биопсийного устройства производили установку титановой (рентгено- и МР-контрастной) метки в молочную железу, накладывали асептическую давящую марлевую повязку, к молочной железе прикладывали контейнер со льдом в течение 15–20 минут.

Все изображения сохранялись в системе PACS. Продолжительность процедуры составляла 50–60 минут. Пациенткам рекомендовали избегать физических нагрузок в течение последующих 48 часов и анальгетиков при боли

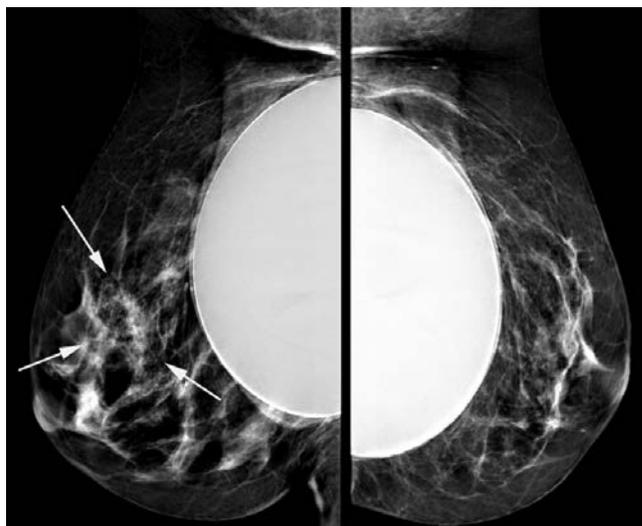


Рисунок 8. Пациентка С. Цифровые маммограммы молочных желез в косой проекции. Асимметрия правой молочной железы на границе верхних квадрантов (стрелки).

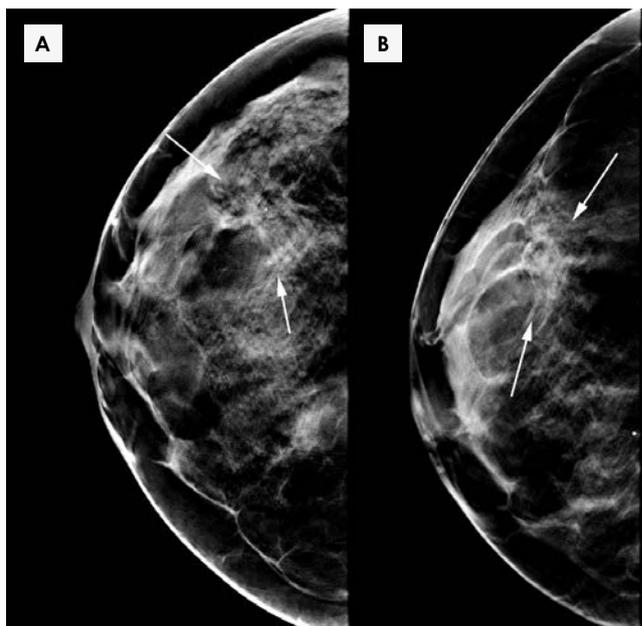


Рисунок 9. Пациентка С. Томосинтез правой молочной железы (срезы): А – в прямой проекции (slice 47); В – в косой проекции (slice 49). Участок тяжистой перестройки структуры 2,0 × 2,0 см на границе верхних квадрантов (стрелки).

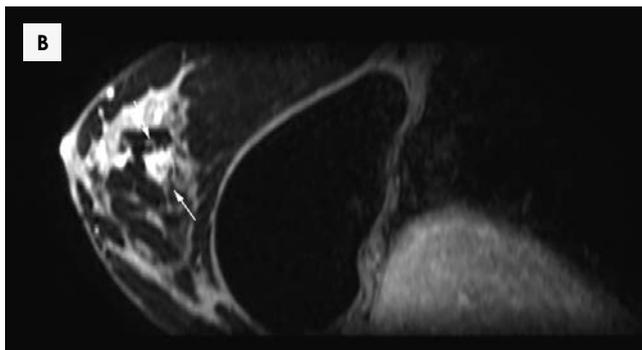
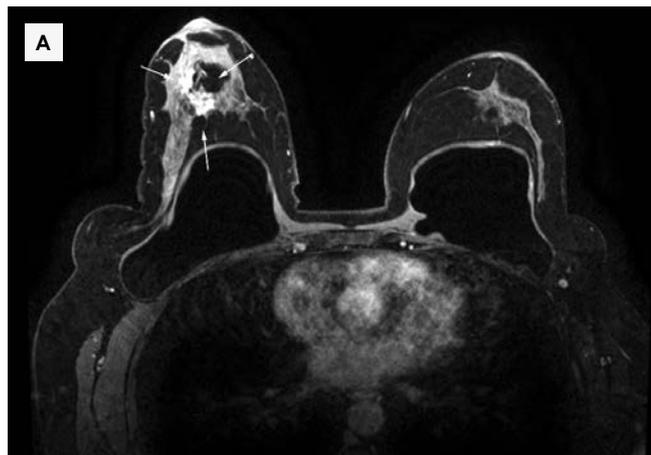


Рисунок 10. Пациентка С. МР-томограмма молочных желез с КВ. А – аксиальная проекция; В – сагиттальная проекция. Зона гиперфиксации контрастного препарата в правой молочной железе на границе верхних квадрантов (выделена стрелками).

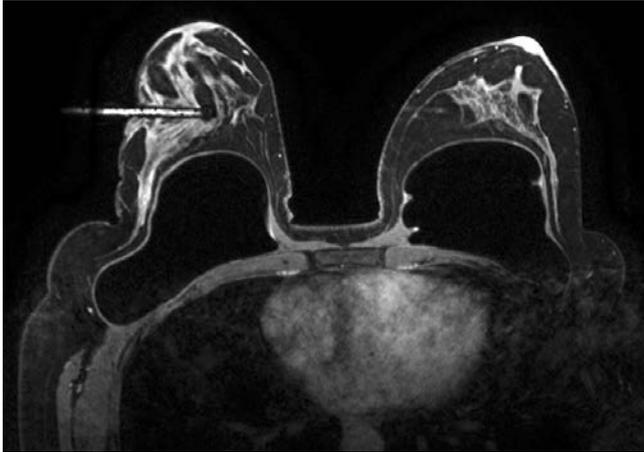


Рисунок 11. Пациентка С. Вакуумная аспирационная биопсия новообразования правой молочной железы под МРТ-контролем. Т1w-изображение в момент контроля позиционирования проводной канюли в зону интереса.

в зоне биопсии. Через неделю проводили контрольный осмотр пациенток: рана на коже зажила первичным натяжением, отмечался незначительный отек тканей в области биопсии. При контрольном ультразвуковом обследовании у всех пациенток определяли гематому молочной железы – частое последствие процедуры, которое, по мнению групп экспертов, не относят к серьезным осложнениям. С лечебной целью рекомендовали местную терапию антитромботическими средствами местного действия в течение 5–7 дней.

Обсуждение

Целью настоящего исследования являлась демонстрация диагностических возможностей и технологических особенностей проведения вакуумной биопсии молочной железы под МРТ-навигацией у женщин с неубедительной картиной, по данным традиционных лучевых методов диагностики, подозрительной на рак, в том числе при наличии эндопротезов.

По нашему опыту и данным литературы, при новообразованиях в молочной железе неясной природы пациентке наряду с традиционным комплексным обследованием, включающим клинический осмотр, рентгеновскую и ультразвуковую маммографию, не дающим исчерпывающую информацию, показана МРТ молочных желез с КУ с последующей вакуумной биопсией для получения информативного материала в 100% случаев [23–27].

МР-маммография с КУ показана:

1. при неясной природе новообразования молочной железы, выявленного на маммограммах только в одной проекции, или при новообразовании низкой плотности, не определяющемся при УЗИ;
2. при неясной природе новообразования молочной железы, выявленного при УЗИ, не имеющего отчетливого отображения на маммограммах;
3. при подозрении на изменения в контрлатеральной молочной железе при выявленном раке для выбора адекватной тактики лечения;
4. при наличии факторов риска.

Если при МРТ молочных желез впервые выявлено новообразование с гиперфиксацией контрастного препарата, а также если новообразование имеет нечетливое отображение на маммограммах и при УЗИ, то верификацию диагноза необходимо осуществлять с помощью биопсии под навигацией, позволяющей отчетливо визуализировать патологический объект, в том числе ВАБ под МРТ-контролем. Исследование позволяет с высокой точностью получить объемный тканевой материал из новообразования молочной железы малоинвазивным методом с последующим контролем полноты иссечения патологического очага, финальной маркировкой зоны биопсии для поиска ее на операционном столе и при последующем патоморфологическом исследовании.

Высокой эффективности ВАБ молочной железы под МРТ-контролем способствуют правильная подготовка к исследованию, строгое соблюдение требований к проведению сканирования и биопсии.

При исследовании следует избегать вынужденных осложнений, наиболее частые из которых – дискомфорт и боль в шее из-за длительной вынужденной позы пациентки в процессе проведения биопсии, неосложненная гематома молочной железы, кровотечение.

ВАБ под МРТ является диагностической процедурой и не должна рассматриваться как терапевтический метод.

Патоморфологическое исследование должно выполняться патологом, имеющим опыт в диагностике самых ранних изменений, в том числе пограничных патологических состояний молочной железы.

При подтвержденном злокачественном новообразовании или преинвазивной неоплазии пациентка направляется к онкологу для определения дальнейшей тактики обследования и лечения. При образованиях доброкачественной природы рекомендовано последующее МРТ молочных желез с КУ через 6 месяцев после биопсии.

Метод противопоказан в следующих клинических ситуациях: пациентам с общими противопоказаниями к МРТ, с выраженной почечной недостаточностью из-за необходимости внутривенного введения большого количества контрастного препарата, с аллергией на местный анестетик в анамнезе или на контрастный препарат.

Выводы

Вакуумная биопсия молочной железы под МРТ-контролем является высокоинформативным методом уточненной диагностики при патологических образованиях, видимых только при МРТ с КУ или в случаях недостаточной информативности предшествующих рентгеновской и ультразвуковой маммографии. Технология обеспечивает высокую точность попадания в исследуемый очаг и большой объем тканевого материала не только для гистологического, но и для иммуногистохимического исследования при раке молочной железы. Важным является соблюдение всех этапов процедуры: от подготовки пациентки и правильного позиционирования в процессе исследования до контроля контрастной метки в зоне произведенного забора ткани.

Список литературы

1. N. Peters, R. Borel, N. Zuihthoff, W. Mali, K. Moons, P. Peeters. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology*, 246 (2008), pp. 116–124.
2. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 1296–1316. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.015.
3. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3248–3258. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2108.
4. Warner E, Messersmith H, Causer P, et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 671–679. DOI: 10.7326/0003-4819-148-9-200805060-00007.
5. Spick C, Baltzer PAT. Diagnostic utility of second-look US for breast lesions identified at MR imaging: systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2014; 273: 401–409. DOI: 10.1148/radiol.14140474.
6. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European society of breast imaging. *Eur Radiol*. 2008; 18: 1307–1318. DOI: 10.1007/s00330-008-0863-7.
7. Rauch GM, Dogan BE, Smith TB, et al. Outcome analysis of 9-gauge MRI-guided vacuum-assisted core needle breast biopsies. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 198: 292–299. DOI: 10.2214/AJR.11.7594.
8. Imschweiler T, Hauelsen H, Kampmann G, et al. MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy: comparison with stereotactically guided and ultrasound-guided techniques. *Eur Radiol*. 2014; 24: 128–135. DOI: 10.1007/s00330-013-2989-5.
9. Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, et al. Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer*. 2006; 106: 982–990. DOI: 10.1002/cncr.21720.
10. Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Schaumlöffel U, et al. MR-guided percutaneous excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur Radiol*. 1999; 9: 1656–1665. DOI: 10.1007/s003300050905.
11. Perlet C, Heinig A, Prat X, et al. Multicenter study for the evaluation of a dedicated biopsy device for MR-guided vacuum biopsy of the breast. *Eur Radiol*. 2002; 12: 1463–1470. DOI: 10.1007/s00330-002-1376-4.
12. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, et al. Fast MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 181: 1283–1293. DOI: 10.2214/ajr.181.5.1811283.
13. Lehman CD, Deperi ER, Peacock S, et al. Clinical experience with MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184: 1782–1787. DOI: 10.2214/ajr.184.6.01841782.
14. Liberman L, Bracero N, Morris E, et al. MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy: initial clinical experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185: 183–193. DOI: 10.2214/ajr.185.1.01850183.
15. Orel SG, Rosen M, Mies C, Schnall MD. MR imaging-guided 9-gauge vacuum-assisted core-needle breast biopsy: initial experience. *Radiology*. 2006; 238: 54–61. DOI: 10.1148/radiol.2381050050.
16. Lee J-M, Kaplan JB, Murray MP, et al. Imaging histologic discordance at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast at biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 189: 852–859. DOI: 10.2214/AJR.07.2531.
17. Schradling S, Simon B, Braun M, et al. MRI-guided breast biopsy: influence of choice of vacuum biopsy system on the mode of biopsy of MRI-only suspicious breast lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194: 1650–1657. DOI: 10.2214/AJR.09.2550.
18. Liberman L, Holland AE, Marjan D, et al. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188: 684–690. DOI: 10.2214/AJR.06.0809.
19. Malhaire C, El Khoury C, Thibault F, et al. Vacuum-assisted biopsies under MR guidance: results of 72 procedures. *Eur Radiol*. 2010; 20: 1554–1562. DOI: 10.1007/s00330-009-1707-9.
20. Han B-K, Schnall MD, Orel SG, Rosen M. Outcome of MRI-guided breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191: 1798–1804. DOI: 10.2214/AJR.07.2827.
21. Crystal P, Sadaf A, Bukhanov K, et al. High-risk lesions diagnosed at MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy: can underestimation be predicted? *Eur Radiol*. 2011; 21: 582–589. DOI: 10.1007/s00330-010-1949-6.
22. Lee CH, Smith RC, Levine JA, Troiano RN, Tocino I. Clinical usefulness of MR imaging of the breast in the evaluation of the problematic mammogram. *AJR Am J Roentgenol*. 1999; 173: 1323–1329. DOI: 10.2214/ajr.173.5.10541112.
23. ACR practice guideline for the performance of contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the breast. Available from: www.acr.org/-/media/2a0eb28eb59041e2825179afb72ef624.pdf.
24. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: Guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008; 18: 1307–1318. DOI: 10.1007/s00330-008-0863-7.
25. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin N Am*. 2004; 42: 919–934. DOI: 10.1016/j.rcl.2004.05.001.
26. Sardanelli F, Mealni E, Ottonello C, et al. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. *Cancer Detect Prev*. 1998; 22: 39–42. DOI: 10.1046/j.1525-1500.1998.00005.x.
27. Olsen ML, Morton MJ, Stan DL, Pruthi S. Is there a role for magnetic resonance imaging in diagnosing palpable breast masses when mammogram and ultrasound are negative? *J Women's Health*. 2012; 21: 1149–1154. DOI: 10.1089/jwh.2012.3735.

Для цитирования: Мазо М. Л., Якобс О. Э., Пучкова О. С., Фельдшеров М. В., Кондратьев Е. В. Первый опыт применения вакуумной аспирационной биопсии молочной железы под МР-наведением. *Медицинский алфавит*. 2020; (29): 25–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-25-31>

For citation: Mazo M. L., Jacobs O. E., Puchkova O. S., Feldsherov M. V., Kondratyev E. V. First experience with MRI-guided vacuum aspirated breast biopsy. *Medical alphabet*. 2020; (29): 25–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-25-31>



Европейская неделя осведомленности о раке головы и шеи

21–25 сентября 2020 года проводилась Европейская неделя ранней диагностики опухолей головы и шеи. Главная ее цель – повышение осведомленности населения и медицинских работников о раке головы и шеи, мерах ее профилактики, диагностики и лечения.

Опухоли головы и шеи – это собирательный термин, объединяющий различные злокачественные новообразования, которые первично развиваются в области горла, гортани, носа, носовых пазух, полости рта, а также в слюнных железах. Этот тип рака весьма распространен в странах Европейского региона.

В 60% случаев рак головы и шеи выявляется на поздней стадии заболевания, и 60% пациентов с данной патологией умирают в течение пяти лет. В то же время среди пациентов, которым поставили диагноз на ранней стадии, значение выздоровления составляет более 80% [1]. В 2019 году в России было зарегистрировано более 24 тысяч новых случаев злокачественных опухолей головы и шеи (злокачественные новообразования губы, полости рта, глотки и гортани) и 1/3 случаев – уже на поздней, IV стадии опухолевого процесса [2].

Значимыми факторами риска развития рака головы и шеи являются курение табака и злоупотребление крепким алкоголем, а также избыточное воздействие солнечного излучения, некоторые инфекции (вирус папилломы человека, вирус Эпштейна-Барр), плохой уход за полостью рта. При этом мужчины болеют раком головы и шеи в 2–3 раза чаще, чем женщины.

Своевременная диагностика, особенно в группе риска, помогает выявить заболевание и вовремя начать лечение. Профессор А. М. Мудунов, президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи отмечает: «В борьбе с опухолями головы и шеи, наряду со своевременной диагностикой, важнейшую роль играет эффективное лечение. Рак головы и шеи можно и нужно лечить вне зависимости от стадии, на которой было выявлено заболевание. Сегодня арсенал препаратов для лекарственного лечения распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи пополнился иммунотерапией, которая кардинальным образом меняет прогноз заболевания и у части пациентов способна значительно продлить жизнь».

Иммуноонкологические препараты зарегистрированы в России, включены в перечень ЖНВЛП и доступны российским пациентам.

1. kdc4.mos.ru.
2. Каприн А. Д. и соавт. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году.

Источник: Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи.



Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном раке молочной железы и его влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии

Е. И. Коваленко, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹
Е. В. Артамонова, д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии № 1¹, кафедра онкологии²
Т. Н. Заботина, д.б.н., зав. отделом клинико-лабораторной диагностики¹
З. Г. Кадагидзе, д.м.н., проф., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии¹
С. Г. Багрова, к.м.н., н.с. отделения химиотерапии № 1¹
М. В. Киселевский, д.м.н., проф., зав. лабораторией клеточного иммунитета¹
И. К. Воротников, д.м.н., проф., в.н.с. хирургического отделения № 15¹
Д. А. Денчик, к.м.н., н.с. хирургического отделения № 15¹
В. И. Кузьмина, ст. лаборант кафедры онкологии²
Е. Н. Захарова, к.м.н., н.с.²
Э. К. Шоуа, врач-онколог лаборатории клинической иммунологии¹
Я. А. Жуликов, ординатор отделения химиотерапии № 1¹
М. В. Хорошилов, ординатор отделения химиотерапии № 1¹
А. В. Егорова, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии²
В. А. Хайленко, д.м.н., проф., акад. РАЕН, заслуженный врач России, зав. кафедрой онкологии²

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

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

Subpopulation composition of tumor-infiltrating lymphocytes in luminal breast cancer and its effect on effectiveness of neoadjuvant chemotherapy

E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova, T. N. Zabolina, Z. G. Kadagidze, S. G. Bagrova, M. V. Kiselevsky, I. K. Vortnikov, D. A. Denchik, V. I. Kuzmina, E. N. Zakharova, E. K. Shoua, M. V. Khoroshilov, A. V. Egorova, V. A. Haylenko

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

Резюме

Опухоль (тumor)-инфильтрирующие лимфоциты (ТИЛ) играют ключевую роль в формировании противоопухолевого иммунитета и, как показали исследования, могут являться одним из маркеров эффективности лечения и прогноза течения онкологического заболевания. Целью нашего исследования было изучение субпопуляционного состава лимфоидного инфильтрата при раннем люминальном раке молочной железы у пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию (НАХТ), и его влияние на достижение полного ответа на лечение. Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациентки, получавшие антрациклин-таксансодержащую предоперационную химиотерапию. Субпопуляционный состав ТИЛ оценивался в образцах кор-биопсии до начала НАХТ у всех больных, после лечения оценка производилась на послеоперационном материале. Анализ осуществлялся методом проточной цитофлуориметрии. Проведена клинко-иммунологическая оценка по следующим семи субпопуляциям лимфоцитов: CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4⁺CD127⁺CD25⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺. Результаты. Частота полного патоморфоза составила 16,7%. Выявлено, что исходный уровень до лечения CD45⁺, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD8⁺, CD8⁺CD3⁺, CD19⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ – лимфоцитов не различался в зависимости от стадии заболевания (II или III), подтипа опухоли (люминальный А/В) и уровня Ki-67 (до 20, 20–39, 40 и более). Корреляций между Ki-67 и содержанием ТИЛ также не обнаружено. При проведении регрессионного анализа выявлено, что только уровень CD3⁺, CD3⁺CD8⁺ и CD19⁺ являлся значимым фактором достижения полной патоморфологической регрессии ($p = 0,005$). При выделении эмпирической узкой

Summary

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) play a key role in the formation of anti-tumor immunity and, as studies have shown, can be one of the markers of treatment effectiveness and cancer prognosis. The aim was to study the subpopulation composition of the lymphoid infiltrate in early luminal breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NACT) and its effect on achieving a pathological complete response (pCR). Materials and methods. We included 24 patients who received anthracycline-taxane-containing preoperative chemotherapy. The subpopulation composition of TIL was assessed in core-biopsy samples before starting NACT in all patients; after treatment, the assessment was made on postoperative material. The analysis was carried out by flow cytometry. Clinical and immunological assessment was carried out for the following seven subpopulations of lymphocytes: CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4⁺CD127⁺CD25⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺. Results. The incidence pCR was 16.7%. It was revealed that the initial level before treatment of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4⁺CD127⁺CD25⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ lymphocytes did not differ depending on the stage of the disease (II or III), tumor subtype (luminal A/B) and Ki-67 level (up to 20, 20–39, 40 and more). No correlations were found between Ki-67 and TIL content. When conducting regression analysis, it was revealed that only the level of CD3⁺, CD3⁺CD8⁺ and CD19⁺ was a significant factor in achieving a pCR ($p = 0.005$). When an empirical subgroup was

подгруппы, которая характеризовалась высоким содержанием (выше или равно медиане) CD3⁺, CD3⁺CD8⁺ и низким (ниже медианы) – CD19⁺ (четыре наблюдения) частота полного патоморфоза достигла 75%. Вывод. Таким образом, исходное содержание в опухоли Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD3⁺CD8⁺) и В-лимфоцитов (CD19⁺), не зависящее от стадии заболевания, подтипа опухоли, индекса пролиферативной активности, явилось предиктором высокой чувствительности к неoadъювантной химиотерапии и связанной с этим большей частотой полного патоморфоза.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, опухоль (тumor)-инфильтрирующие лимфоциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, полный патоморфоз.

identified, which was characterized by a high content (above or equal to the median) of CD3⁺, CD3⁺CD8⁺ and low (below the median) CD19⁺ (four observations), the frequency of pCR reached 75%. Conclusion. Thus, the initial level of T-lymphocytes (CD3⁺, CD3⁺CD8⁺) and B-lymphocytes (CD19⁺) in the tumor, regardless of the stage of the disease, tumor subtype, ki-67 index, was a predictor of high sensitivity to neoadjuvant chemotherapy of luminal breast cancer and was associated with higher frequency of pCR.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, tumor infiltrating lymphocytes, T-lymphocytes, B-lymphocytes, pathologic complete response.

Иммунная система играет центральную роль в надзоре и контроле за злокачественными новообразованиями. В последние годы взаимоотношения между опухолью и инфильтрирующими ее клетками иммунной системы являются предметом активного изучения. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (тumor-инфильтрирующие лимфоциты, ТИЛ) занимают ключевую позицию в концепции противоопухолевого иммунитета и могут являться одним из потенциальных биомаркеров прогноза течения онкологического заболевания и эффективности лечения. Субпопуляционный состав ТИЛ весьма разнообразен, что объясняет тот факт, что они могут не только подавлять рост опухоли, но и способствовать прогрессированию путем селекции иммунорезистентных клонов или посредством создания в микроокружении опухоли условий, способствующих ее росту [1]. Гетерогенная популяция ТИЛ включает в основном Т-лимфоциты и, в меньшей степени, В-лимфоциты и натуральные киллерные клетки (НК) [2]. С развитием иммуногистохимии исследуется все большее количество субпопуляций ТИЛ. Так, CD3 – биомаркер Т-лимфоцитов – экспрессируется почти на всех Т-лимфоцитах. В соответствии с поверхностными маркерами Т-лимфоциты в основном включают следующие подтипы: CD8⁺ – цитотоксические Т-лимфоциты, CD4⁺ – Т-хелперные лимфоциты, CD45RO⁺ – Т-клетки памяти, регуляторные клетки FOXP3⁺ и т.д. CD8⁺ – цитотоксические Т-лимфоциты особенно известны своей цитолитической активностью в отношении раковых клеток. Напротив, CD4⁺ – Т-хелперные клетки второго типа, включая FOXP3⁺ (регуляторные Т-лимфоциты), подавляют противоопухолевый иммунный ответ, нарушая представление антигена, активность и цитотоксичность других иммунных клеток, тем самым способствуя росту опухоли и развитию иммунной толерантности [3]. Точная роль В-лимфоцитов и НК-клеток до сих пор четко не определена и противоречива [4, 5]. Клинические исследования продемонстрировали значительную связь между наличием определенных субпопуляций иммунных клеток и ответом на лечение у пациентов с различными солидными опухолями [6]. При раннем раке молочной железы (РМЖ) при HER 2-положительном и тройном-негативном (ТН) подтипах иммунные инфильтраты обнаруживаются в 75 % опухолей, причем до 20 % опухолей имеют особенно плотный инфильтрат, меньшее количество ТИЛ определяется при люминальных подтипах [7]. В исследованиях было продемонстри-

ровано, что уровень ТИЛ является прогностическим для ответа на неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) при ТН и HER 2-положительном раке молочной железы, но их роль при люминальном подтипе и влияние на прогноз менее ясны [8–12]. Так, по данным объединенного анализа, включившего данные 3771 пациента, повышение уровня ТИЛ ассоциируется с повышением уровня полных патоморфологических регрессий после проведенной НАХТ при всех подтипах РМЖ. При ТН и HER2-положительном РМЖ высокий уровень ТИЛ был связан с увеличением выживаемости; при люминальных опухолях, напротив, являлся фактором неблагоприятного прогноза, что, возможно, связано с разным субпопуляционным составом лимфоидного инфильтрата [9]. Следует отметить, что ни в одном исследовании прицельно не проводился анализ зависимости эффективности НАХТ от уровня и композиции ТИЛ исключительно при люминальном подтипе РМЖ.

Целью исследования было изучение субпопуляционного состава лимфоидного инфильтрата при люминальном раке молочной железы у пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию (НАХТ), и его влияние на достижение полного ответа на лечение. Оценка проведена на материале кор-биопсии опухоли и на послеоперационном материале после проведенного лечения. Оценено количество иммунных клеток и их процентное содержание в ассоциированных с опухолью иммунных инфильтратах.

Материалы и методы

В исследование были включены 24 пациентки с ранним и местнораспространенным люминальным РМЖ, получавшие предоперационную терапию. Средний возраст составил $42,2 \pm 9,0$ (минимум 25, максимум 61) года, на момент начала лечения только 4 (16,7 %) пациентки находились в менопаузе. По данным предоперационного обследования, II стадия выявлена у 5 (20,8 %) пациенток, III стадия – у 19 (79,2 %). Показания к предоперационной ХТ при II стадии чаще всего определялись невозможностью выполнения органосохранной операции. Большая часть включенных пациенток имели местнораспространенный процесс: в 50,0 % – ШВ стадию, еще в 20,8 % – ПС. По данным предоперационного гистологического исследования, протоковый рак (неспецифического типа) выявлен у 21 (87,5 %) пациентки, дольковый – у 1 (4,2 %), муцинозный – у 1 (4,2 %), тубулярный – в 1 (4,2 %) на-

Таблица 1
Характеристика пациенток

Характеристика	N	Процент
Стадия		
• IIА	2	8,3
• IIВ	3	12,5
• IIIА	2	8,3
• IIIВ	12	50,0
• IIIС	5	20,8
Гистологический подтип		
• протоковый	21	87,5
• дольковый	1	4,2
• муцинозный	1	4,2
• тубулярный	1	4,2
Степень злокачественности		
• G3	3	12,5
• G2	20	83,3
• G1	1	4,2
Подтип опухоли		
• люминальный А	5	20,8
• люминальный В	19	79,2

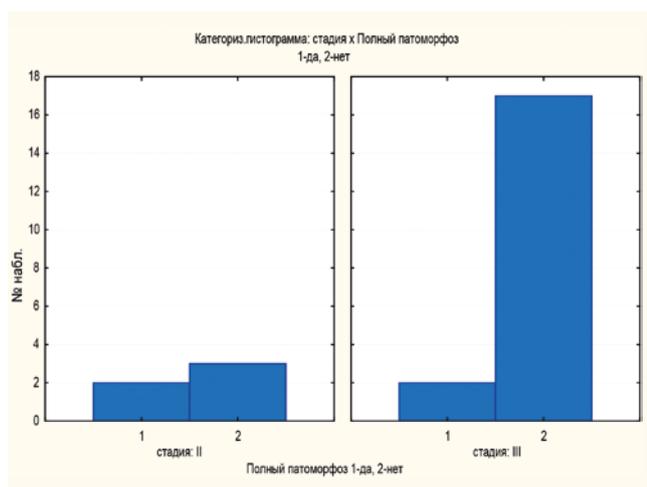


Рисунок 1. Частота патоморфоза в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 2
Характеристика режимов ХТ

Режим НАХТ	N	Процент
4 АС раз в 3 недели – 4 доцетаксел 75 мг/м ² раз в 3 недели	8	33,3
4 АС раз в 3 недели – 12 паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно	3	12,5
4 АС раз в 2 недели – 4 доцетаксел 75 мг/м ² раз в 3 недели	10	41,7
4 АС раз в 2 недели – 12 паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно	2	8,3
4 АС раз в 2 недели – 12 паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно + карбоплатин АUC2	1	4,2

блюдении. Большинство пациенток имели опухоли средней степени злокачественности (G2) – 20 (83,3%), низкодифференцированные опухоли (G3) отмечены у 3 (12,5%) пациенток, высокодифференцированные (низкой степени злокачественности, G1) – у 1 (4,2%). В 19 (79,2%) наблюдениях опухоль была представлена люминальным В-подтипом, в 5 (20,8%) – люминальным А-подтипом. Средний уровень пролиферативной

активности (индекс Ki-67) при люминальных опухолях составил $37,6 \pm 19,9\%$ (минимум 2, максимум 85, медиана 40); при люминальном В-подтипе – $43,9 \pm 21,8\%$ (минимум 20, максимум 85, медиана 30); при люминальном А – $13,4 \pm 6,8\%$ (минимум 2, максимум 18, медиана 17). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все пациентки получали НАХТ с последовательным применением антрациклинов и таксанов. В 13 (54,2%) случаях антрациклиновый блок проведен в дозоуплотненном режиме (раз в 2 недели с поддержкой колониестимулирующими факторами), в 11 (45,8%) – в стандартном режиме раз в 3 недели. Таксановые режимы включали: 4 курса доцетаксела 75 мг/м² раз в 3 недели, 12 курсов паклитаксела 80 мг/м² еженедельно, а также 12 курсов паклитаксела 80 мг/м² + карбоплатин АUC2 еженедельно. Характеристика режимов ХТ представлена в табл. 2.

Субпопуляционный состав ТИЛ оценивался в образцах кор-биопсии до начала НАХТ у всех (24) больных, после лечения оценка производилась на послеоперационном материале. Анализ осуществлялся методом проточной цитофлуориметрии по связыванию с моноклональными антителами различной специфичности методом многопараметрового количественного анализа. Для каждого образца анализировали не менее 500–5000 клеток на CD45⁺-гейте. Гейтирование лимфоидных клеток в каждом образце осуществлялось по связыванию с моноклональными антителами антиCD45. Панель исследуемых маркеров на CD45⁺-лимфоцитах: CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD8⁺, CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺HLA-Dr⁺, CD4⁺CD25⁺, CD25⁺, CD8⁺CD16⁺, CD16⁺Perforin⁺, active CD16, CD8⁺Perforin⁺, active CD8, CD4/CD8, CD4⁺CD127⁺CD25⁺, CD8⁺11b⁺CD28⁺, CD8⁺CD11b⁺CD28⁺, CD8⁺CD11b⁺CD28⁺.

В нашем исследовании мы проводили клинко-иммунологическую оценку по следующим семи субпопуляциям: CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4⁺CD127⁺CD25⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала и расчеты проведены с использованием статистического пакета программ Statistica 10.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Вилкоксона, Краскела–Уоллеса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью логистической регрессии.

Результаты исследования

В результате проведенной НАХТ все пациентки были оперированы: 20 (83,3%) больным выполнена радикальная мастэктомия, 4 (16,6%) – радикальная резекция молочной железы. По данным послеоперационного исследования, полный патоморфоз (урT0N0) достигнут у 4 пациенток – в 16,7% случаев, в 83,3% сохранилась

резидуальная опухоль. При анализе степени патоморфоза в зависимости от стадии отмечено, что при II стадии частота полного патоморфоза (pCR) составила 40,0% (2/5), при III стадии – 10,5% (2/19) (рис. 1). Частота выявления резидуальной опухоли при III стадии (89,5%) достоверно превосходила таковую при II стадии (60,0%), $p < 0,05$. Интенсивность первого блока НАХТ не влияла на частоту полного патоморфоза, его частота при дозоуплотненных режимах была даже меньше, чем при традиционных.

Для анализа состава ТИЛ после проведенной НАХТ и оперативного лечения было доступно 20 из 24 образцов опухоли. Субпопуляционный состав ИОЛ в опухоли до лечения был доступен для анализа с разной частотой: популяции CD3⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD4⁺ оценены в 23 наблюдениях, CD19⁺ – в 21, CD4⁺CD127⁺CD25⁺ – в 22, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ – в 22.

Относительное содержание ТИЛ (CD45⁺) в опухоли до лечения составило $2,63 \pm 3,11\%$ (0,04–12,9%), после лечения – $0,60 \pm 0,31\%$ (0,1–1,1%), различия оказались недостоверны. Исходное содержание CD45⁺ в зависимости от подтипа опухоли также не различалось: при люминальном В-подтипе оно составило $2,95 \pm 3,43\%$ (0,3–12,9), при люминальном А – $1,44 \pm 1,06\%$ (0,04–2,90), различия недостоверны. Также было проанализировано исходное содержание CD45⁺ у больных с полным и неполным патоморфозом – достоверных различий не получено (критерий Манна–Уитни).

Содержание CD3⁺ (Т-лимфоцитов) до лечения составило $88,12 \pm 5,70\%$ (минимум 77,3, максимум 97,0, медиана 89,2), что было достоверно ниже, чем после лечения – $93,05 \pm 4,80\%$ (минимум 84, максимум 100), (критерий Вилкоксона $p = 0,012793$) (рис. 2).

Кроме того, было выявлено, что исходное содержание CD3⁺ в опухоли у больных с полным ($94,40 \pm 1,56\%$) и неполным ($92,80 \pm 5,31\%$) патоморфозом достоверно различалось (критерий Манна–Уитни, $p = 0,035$) (рис. 3).

Содержание CD8⁺-лимфоцитов составило $50,11 \pm 18,6\%$ (минимум 0,0, максимум 93,4), достоверных различий у больных с полным ($49,62 \pm 34,84\%$) и неполным ($50,20 \pm 15,13\%$) патоморфозом не получено (критерий Манна–Уитни $p = 0,627$).

Частота встречаемости CD8⁺CD3⁺ (цитотоксических лимфоцитов) до лечения составила $48,24 \pm 13,00\%$, (минимум 29,2, максимум 81,4, медиана 45,1), после – $59,40 \pm 10,70\%$ (минимум 38,9, максимум 70,0), различия недостоверны (критерий Вилкоксона, $p = 0,091$). При этом процентное содержание CD8⁺CD3⁺ в опухоли до лечения у больных с полным ($65,50 \pm 14,00\%$) и неполным ($45,65 \pm 10,99\%$) патоморфозом достоверно различалось (критерий Манна–Уитни, $p = 0,046$) (рис. 4). Таким образом, в опухолях, в ходе лечения достигших полной регрессии, исходно отмечался более высокий уровень CD3⁺ и CD8⁺CD3⁺ – лимфоцитов.

Различия в содержании CD3⁺CD4⁺ до лечения ($40,67 \pm 12,59\%$, минимум 14,3, максимум 66,7) и после лечения ($23,57 \pm 11,96\%$, минимум 0,0, максимум 43,2), были до-

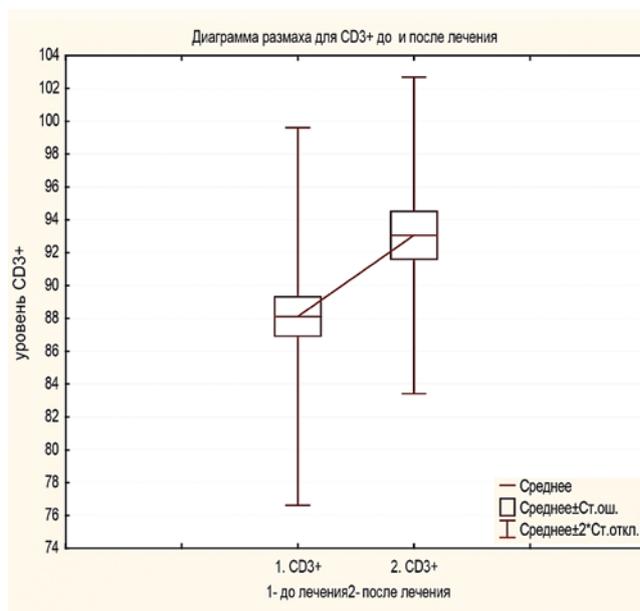


Рисунок 2. Диаграмма содержания (%) CD3⁺ в опухоли до и после лечения.

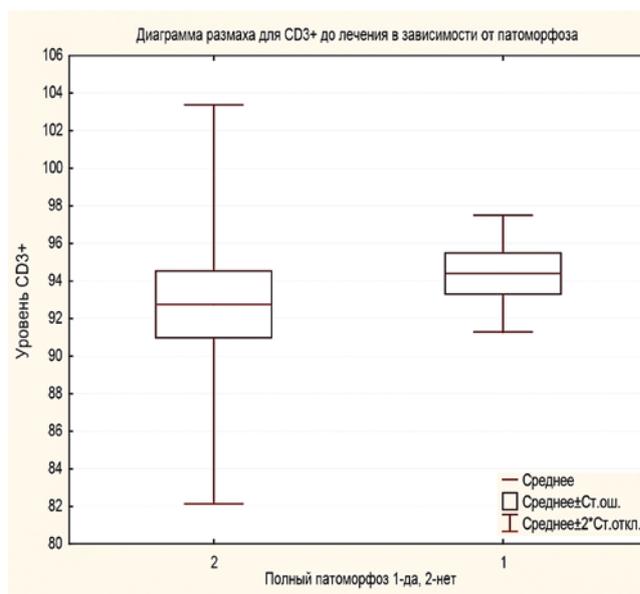


Рисунок 3. Исходное содержание (%) CD3⁺ при полном и неполном патоморфозе.

стостерны (критерий Вилкоксона $p = 0,02$) (рис. 5), а вот различия у пациентов с полным и неполным патоморфозом – нет ($p = 0,11$).

Различий в содержании CD4⁺CD25⁺CD127⁺ (Т-регуляторные, T-reg) до лечения ($9,70 \pm 5,20\%$, минимум 0,0, максимум 19,0), после лечения ($9,40 \pm 6,99\%$, минимум 0,0, максимум 20,0) получено не было, равно как и различий при полном ($12,49 \pm 7,99\%$) и неполном ($15,98 \pm 11,03\%$) патоморфозе (критерий Манна–Уитни, $p = 0,167$).

Что же касается популяции, которой мало уделяется внимания в исследованиях по раку молочной железы – CD19⁺ (В-лимфоциты), то их содержание в общем клеточном пуле до лечения было невелико и составило $4,39 \pm 5,00\%$ (0,00–18,5, медиана 2,8), однако были отмечены достоверные различия у больных с полным ($0,43 \pm 0,75\%$

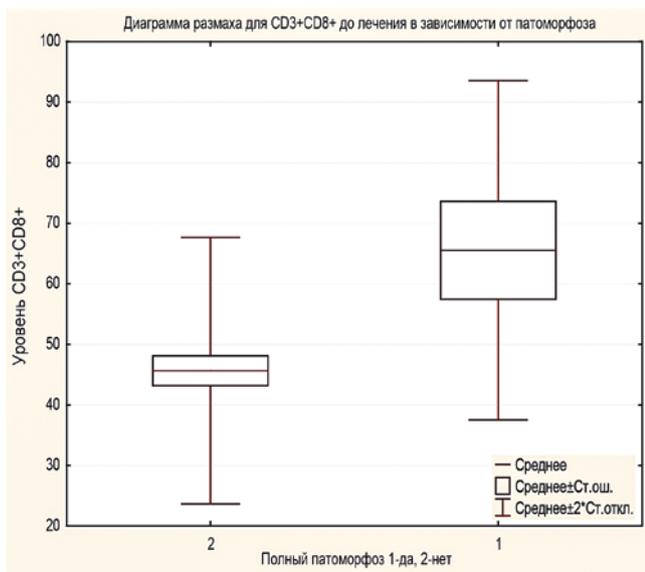


Рисунок 4. Исходное содержание (%) CD3⁺CD8⁺ у больных, достигших и не достигших полного патоморфоза.

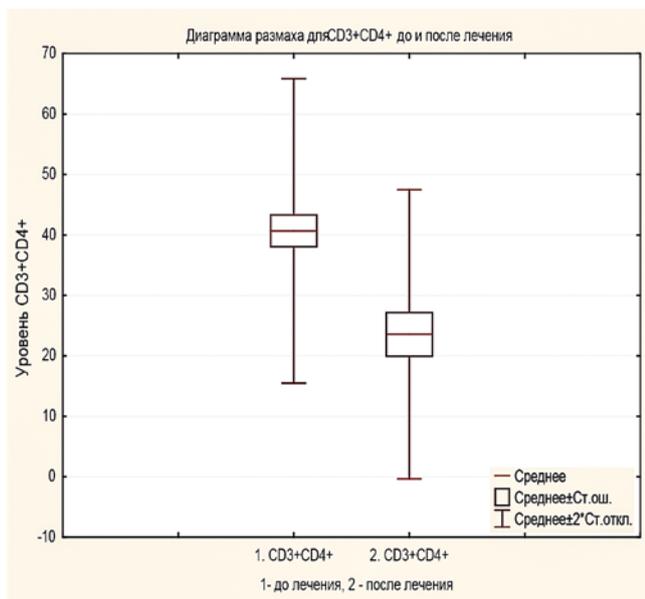


Рисунок 5. Диаграмма содержания (%) CD3⁺CD4⁺ в опухоли до и после лечения.

минимум 0,0, максимум 1,3) и неполным ($5,06 \pm 5,12\%$, минимум 0,2, максимум 18,5) патоморфозом (критерий Манна–Уитни, $p = 0,023$). У больных полным патоморфозом отмечался исходно более низкий удельный вес В-лимфоцитов в опухоли.

В инфильтратах была также оценена еще одна «миорная» популяция – NK (киллеров) – CD3⁺CD16⁺CD56⁺. До лечения их содержание в лимфоцитарном пуле составило $4,60 \pm 4,38\%$, (минимум 0,7, максимум 18,9, медиана 2,7), после лечения – $8,54 \pm 11,32\%$ (минимум 0,0, максимум 40,0), но различия недостоверны ($p = 0,280$). Содержание CD3⁺CD16⁺CD56⁺ у больных с полным и неполным патоморфозом не различалось (критерий Манна–Уитни, $p = 0,590$).

Отсутствие различий до и после лечения, а также, в зависимости от патоморфоза, отмечено и в популяции CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (NKT): до лечения их уровень составил

$11,88 \pm 11,60\%$ (минимум 0,7, максимум 50,9, медиана 8,1), после лечения – $6,51 \pm 4,80\%$ (минимум 0,0, максимум 14,0), различия недостоверны ($p = 0,370$).

При проведении дисперсионного анализа с применением критерия Краскела–Уоллиса исходный уровень CD45⁺, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD8⁺, CD8⁺CD3⁺, CD19⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ не различался в зависимости от стадии заболевания (II или III), подтипа опухоли (ЛА/ЛВ) и уровня Ki-67 (до 20, 20–39, 40 и более). Корреляций между уровнем Ki-67 и содержанием ТИЛ выявлено не было.

Таким образом, в зависимости от наличия или отсутствия полного патоморфоза нами были отмечены достоверные различия в содержании в первичной опухоли CD3⁺, CD3⁺CD8⁺ и CD19⁺ – лимфоцитов. Для проведения дальнейшего анализа с целью определения предикторов полного патоморфоза в каждой субпопуляции эмпирически были выделены две группы: high (более и равно медиане) и low (ниже медианы).

При высоком (high) содержании CD3⁺ частота полного патоморфоза достигла 27,3% (3/11), при низком уровне (low) – 0,0%, при CD3⁺CD8⁺ high – 25,0% (3/12). Для CD19⁺ наблюдалась иная зависимость: при низком уровне полный патоморфоз отмечался в 30% (3/10), при высоком – в 0% случаев. Таким образом, при выделении узкой подгруппы, которая характеризовалась высоким содержанием CD3⁺, CD3⁺CD8⁺ и низким – CD19⁺ (четыре наблюдения) частота полного патоморфоза достигла 75%. При проведении регрессионного анализа выявлено, что исходный уровень CD3⁺, CD3⁺CD8⁺ и CD19⁺ является значимым фактором достижения полной патоморфологической регрессии ($p = 0,005$).

Таким образом, исходное содержание в опухоли Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD3⁺CD8⁺) и В-лимфоцитов (CD19⁺), не зависящее от стадии заболевания, подтипа опухоли (люминальный А или В), индекса пролиферативной активности, явилось предиктором высокой чувствительности к неoadъювантной химиотерапии и связанной с этим большей частотой полного патоморфоза.

Обсуждение

Проведение НАХТ способствует переводу опухоли в операбельное состояние при исходной неоперабельности, в случае первично операбельного РМЖ позволяет выполнить органосохранную операцию или улучшить ее косметические результаты, оценить эффект лекарственной терапии и, при определенных подтипах, назначить дополнительное лечение при наличии резидуальной опухоли. Полный патоморфологический ответ на НАХТ был определен в качестве суррогатного маркера для прогнозирования отдаленных результатов лечения, так как при всех подтипах РМЖ он ассоциируется с увеличением бессобытийной и общей выживаемости [13]. Частота полного ответа на лечение при люминальных подтипах варьирует от 7,5% при опухолях низкой и средней степени злокачественности (G1-G2) до 16,2% при опухолях высокой степени злокачественности (G3), но достижение полной регрессии в меньшей степени ска-

зывается на прогнозе, чем при других подтипах [13]. В нашем исследовании полный патоморфоз (урT0N0) достигнут в 16,7% наблюдений, в 83,3% сохранялась резидуальная опухоль, при этом при II стадии частота полного патоморфоза составила 40,0%, при III стадии – 10,5%. Общее содержание ТИЛ у больных до и после лечения, а также у больных с полным и неполным патоморфозом не различалось. Кроме того, не было выявлено различий как в общем уровне ТИЛ, так и изученных популяций (Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-регуляторных лимфоцитов, В-лимфоцитов, НК-, НКТ-клеток) в зависимости от стадии заболевания (II или III), подтипа опухоли (ЛА/ЛВ) и уровня Ki-67 (до 20, 20–39, 40 и более). Корреляций между уровнем Ki-67 и содержанием ТИЛ также выявлено не было. Таким образом, иммунологический портрет опухоли, по всей видимости, – самостоятельное свойство, независящее от клинико-морфологических характеристик. Нами были получены достоверные различия в исходном содержании в опухоли Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов у пациентов с полным и неполным патоморфозом. При дальнейшем анализе было выявлено, что при высоком (high) содержании CD3⁺ частота полного патоморфоза была выше, чем в общей группе, и достигла 27,3%, при низком уровне – 0,0%. При CD3⁺CD8⁺ high полные регрессии достигнуты в 25,0% случаев. Для CD19⁺ наблюдалась иная зависимость: при низком уровне полный патоморфоз отмечался в 30,0%, при высоком – в 0,0% случаев. При выделении эмпирической группы, которая характеризовалась высоким содержанием Т-(CD3⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) и низким В-лимфоцитов (CD19⁺), таких наблюдений было всего 4 (16,7%) – частота полного патоморфоза достигла 75,0%. При проведении регрессионного анализа выявлено, что исходный уровень CD3⁺, CD3⁺CD8⁺ и CD19⁺ является значимым фактором достижения полной патоморфологической регрессии. Таким образом, опухоли с указанной иммунологической характеристикой являются высокохимиочувствительными, а достижение полного патоморфоза может рассматриваться как фактор хорошего прогноза. Это некоторым образом совпадает с данными литературы о том, что инфильтрация опухоли CD3⁺- и CD8⁺-лимфоцитами является независимым признаком ответа на НАХТ и хорошего прогноза при РМЖ [14, 15, 16] Что же касается зависимости эффективности лечения от уровня В-лимфоцитов, то данные литературы скудны и противоречивы. В одном исследовании была продемонстрирована положительная ассоциация между уровнем В-лимфоцитов совместно с CD3⁺CD8⁺ и ответом на НАХТ, в том числе и при гормонозависимых опухолях [17], в другом – нет [12]. В нашем исследовании, включившем только люминальные опухоли, именно низкий уровень В-лимфоцитов ассоциировался

с ответом на лечение. Какой-либо связи между достижением полного патоморфоза и другими субпопуляциями (НК, НКТ, Т-регуляторными лимфоцитами, играющими ключевую роль в уклонении от иммунного надзора) в данном исследовании выявлено не было, возможно, это связано с малым числом наблюдений.

Выводы

Наше исследование является первым, посвященным оценке эффективности НАХТ исключительно при люминальном РМЖ в зависимости от субпопуляционного состава ТИЛ. Полученные данные о высокой чувствительности к НАХТ опухолей с определенным иммунологическим профилем могут привносить дополнительную информацию при принятии решения о назначении того или иного вида лекарственного лечения при гормонозависимом РМЖ. Исследование будет продолжено на большем материале.

Список литературы

- Schreiber R. D., Old L. J., Smyth M. J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // *Science* 201. Vol. 331. P. 1565–1570.
- Balch C. M., Riley L. B., Bae Y. J., Salmeron M. A., Platsoucas C. D., von Eschenbach A., Itoh K. Patterns of human tumor-infiltrating lymphocytes in 120 human cancers. *Arch Surg.* 1990. Vol. 125. P. 200–205.
- Tan AH, Goh SY, Wong SC, Lam KP. T helper cell-specific regulation of inducible costimulator expression via distinct mechanisms mediated by T-bet and GATA-3. *J Biol Chem.* 2008; 283 (1): 128–36.
- Mahmoud SM, Lee AH, Paish EC et al. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 545–553.
- Ankita Singh Rathore, Madhu Mati Goel, Annu Makker, et al. Is the Tumor Infiltrating Natural Killer Cell (NK-TILs) Count in Infiltrating Ductal Carcinoma of Breast Prognostically Significant? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (8): 3757–61.
- Galon J, Angell HK, Bedognetti D et al. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures. *Immunity* 2013; 39: 11–26.
- S. E. Stanton, S. Adams, M. L. Disis et al. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. *JAMA Oncol.* 2 (10) (2016). 1354–1360.
- C. Denkert, S. Loibl, A. Noske et al., Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, *J. Clin. Oncol.* 28 (1) (2010) 105–113.
- Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018. Vol. 19–P. 40–50.
- Lee HJ, Seo JY, Ahn JH, Ahn SH, Gong G. Tumor-associated lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2013; 16: 32–9.
- Ono M, Tsuda H, Shimizu C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 793–805.
- West NR, Milne K, Truong PT, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R126.
- 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, Spring L., et al. AASR Annual Meeting 2016, abstr.1439.
- Seo AN, Lee HJ, Kim EJ, et al. Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 2705–13.
- AS Rathore, S Kumar, R Konwar, et al. Presence of CD3+ Tumor Infiltrating Lymphocytes Is Significantly Associated With Good Prognosis in Infiltrating Ductal Carcinoma of Breast. *Indian J Cancer.* Jul–Sep 2013; 50 (3): 239–44.
- Ankita Singh Rathore, Sandeep Kumar, Rituraj Konwar, et al. CD3+, CD4+ & CD8+ Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Are Predictors of Favourable Survival Outcome in Infiltrating Ductal Carcinoma of Breast. *Indian J Med Res.* 2014 Sep; 140 (3): 361–9.
- Brown JR, Wimberly H, Lannin DR, Nixon C, Rimm DL, Bossuyt V. Multiplexed quantitative analysis of CD3, CD8, and CD20 predicts response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (23): 5995–6005.

Для цитирования: Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Зоботина Т.Н., Кадагидзе З.Г., Багрова С.Г., Киселевский М.В., Воронников И.К., Денчик Д.А., Кузьмина В.И., Захарова Е.Н., Шоуа Э.К., Жуликов Я.А., Хорoshiлов М.В., Егорова А.В., Хайленко В.А. Субпопуляционный состав опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном раке молочной железы и его влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии. *Медицинский алфавит.* 2020; (29): 32–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-32-37>.

For citation: Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Zobotina T.N., Kadagidze Z.G., Bagrova S.G., Kiselevsky M.V., Voronnikov I.K., Denchik D.A., Kuzmina V.I., Zakharova E.N., Shoua E.K., Khoroshilov M.V., Egorova A.V., Haylenko V.A. Subpopulation composition of tumor-infiltrating lymphocytes in luminal breast cancer and its effect on effectiveness of neoadjuvant chemotherapy. *Medical alphabet.* 2020; (29): 32–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-32-37>.

Использование ботулинического токсина типа А при реконструктивных операциях у больных раком молочной железы (обзор литературы)

П. О. Далгатова, соискатель¹, аспирант кафедры онкологии с усовершенствованием врачей², врач-онколог Республиканского онкологического центра³
М. В. Старкова, к.м.н., врач-онколог, н.с. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹
М. Ю. Власова, врач-хирург общеклинического отдела¹, аспирант кафедры⁴
А. Д. Зикиряходжаев, д.м.н., рук. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹, доцент кафедры⁴
Г. С. Алексеева, д.м.н., зам. ген. директора по лечебной работе¹
И. В. Решетов, д.м.н., акад. РАН, зав. кафедрой⁴
Ф. Н. Усов, к.м.н., врач-онколог отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹
К. В. Максимов, м.н.с. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹

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

²Кафедра онкологии с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Махачкала

³ГБУ Республики Дагестан «Республиканский онкологический центр», г. Махачкала

⁴Кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии лечебного факультета ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Use of botulinum toxin type A in reconstructive surgery in patients with breast cancer (literature review)

P. O. Dalgatova, M. V. Starkova, M. Yu. Vlasova, A. D. Zikiryakhodzhaev, G. S. Alekseeva, I. V. Reshetov, F. N. Usov, K. V. Maksimov
 Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow;
 Dagestan State Medical University, Makhachkala; Republican Oncological Dispensary, Makhachkala; First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Согласно данным проанализированной литературы, использование препаратов ботулинического токсина типа А перспективно в качестве вспомогательного метода при одномоментной или отсроченной реконструкции молочной железы с использованием силиконового имплантата / тканевого экспандера, расположенного в субпекторальном пространстве. Данная методика является безопасной, отличается простотой в осуществлении. Расслабление волокон большой грудной мышцы как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде оказывает влияние на снижение интенсивности болевого синдрома, более быстрое восстановление пациенток после хирургического лечения. Также ботулинотерапия предотвращает явления анимации и деформации реконструированной молочной железы. Эффект после введения препаратов ботулинического токсина в терапевтических дозах сохраняется в течение 6–8 месяцев, и благодаря этому в течение длительного времени отсутствует необходимость в анальгетической терапии. По данным исследований многих авторов, применение данной методики при выполнении реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы значительно улучшает качество жизни пациентов путем снижения болевого синдрома, предотвращения деформации и сокращения большой грудной мышцы. **Заключение.** Анализ литературы оценивает эффективность применения препаратов ботулинического токсина в терапевтических дозах при болевом синдроме после реконструктивно-пластических операций на молочной железе с использованием субпекторального пространства. Возможности терапевтического использования препаратов ботулинического токсина в качестве обезболивающего средства хотя и давно известны, но мало применяются на практике. Учитывая перспективность применения ботулинотерапии во время (после) реконструктивно-пластических операций с использованием тканевого экспандера или силиконового эндопротеза, немногочисленность литературных публикации на данную тематику, необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: рак молочной железы, ботулинический токсин типа А, реконструктивно-пластические операции, анимация, деформация, болевой синдром, расслабление мышц.

Summary

According to the analyzed literature, the use of botulinum toxin type A is promising as an auxiliary method for simultaneous or delayed breast reconstruction using a subpectoral silicone implant or tissue expander. This method is safe and simple. Relaxation of the large pectoral muscle both intraoperatively and in the postoperative period reduces the intensity of pain, accelerates the rehabilitation of patients. Botulinum toxin therapy prevents the animation and deformation of the reconstructed breast. The effect after injection of botulinum toxin persists for 6–8 months and for a long time there is no need for analgesic therapy. According to the literature, this technique for reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer significantly improves the quality of life of patients by reducing pain, preventing deformation and contraction of the large pectoral muscle. **Conclusion.** The literature analysis evaluates the effectiveness of botulinum toxin preparations for pain after reconstructive plastic surgery on the breast using a subpectoral space. The possibilities of therapeutic use of botulinum toxin preparations as an analgesic are known, but are little used in practice. This direction is promising. Given the small number of literary publications on this subject, it is necessary to conduct further research in this direction.

Key words: breast cancer, botulinum toxin type A, reconstructive plastic surgery, animation, deformity, pain syndrome, muscle relaxation.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает лидирующую позицию в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин во всем мире. В частности, в Российской Федерации (РФ) распространенность РМЖ в 2018 году составила 51,63 случая на 100 тысяч человек, что в 1,4 раза больше по сравнению с 2005 годом. Прирост РМЖ за последние 10 лет у женщин репродуктивного возраста составил 25,2%. Особую обеспокоенность вызывают угрожающие тенденции омоложения рака молочной железы: за 10 лет отмечается рост заболеваемости у женщин в возрасте 19–39 лет на 34% [1, 2].

Больше половины (68,2%) впервые выявленных случаев РМЖ диагностируются на ранних (I–II) стадиях, при которых чаще всего речь идет о возможности выполнения реконструктивно-пластических операций. В основном это одномоментные и двухэтапные реконструкции, при которых силиконовый эндопротез или тканевый экспандер устанавливаются под большую грудную мышцу. Такие операции сопряжены с появлением в раннем и позднем послеоперационном периоде выраженного болевого синдрома, купируемого, как правило, сильными анальгетиками. Согласно последним литературным данным, некоторые авторы предлагают введение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) с целью предупреждения или купирования болевого синдрома [3, 4, 5].

Данные проанализированных исследований

Повсеместные исследования ботулотоксина, как лекарственного средства, начались с конца 1960-х годов, и в 1973-м показания к его применению существенно расширил офтальмолог А. В. Scott, опубликовав результаты исследований, согласно которым введение токсина вызывало расслабление экстраокулярных мышц у пациентов, страдающих косоглазием и блефароспазмом [6, 7, 8, 9, 10]. Его успех воодушевил ученых на дальнейшее изучение терапевтических свойств ботулотоксина и применение этого препарата в других областях. Так, в начале 1980-х годов появились

сведения об успешном использовании ботулотоксина при дистонии – нервно-мышечном заболевании, характеризующимся произвольными сокращениями мышц, приводящим к тоническим, миоклоническим движениям, патологической позе. В 1987 году офтальмолог J. Carruthers при лечении ботулотоксином блефароспазма отметила, что введение препарата вызывает разглаживание мимических морщин в межбровной области. После были опубликованы исследования, свидетельствующие о безопасном и эффективном применении ботулотоксина в косметологии для коррекции мимических морщин лба и передней поверхности шеи [6, 7, 8, 11].

В декабре 1989 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) официально одобрило применение ботулинического токсина для лечения ряда заболеваний, связанных с произвольными сокращениями мышц [12, 13]. Впервые в России ботулинический токсин типа А был зарегистрирован в 1994 году по неврологическим показаниям, а в 2003-м – для эстетических целей [14].

В современной литературе описаны несколько механизмов действия БТА. Основной заключается в расщеплении в цитозоле белка SNAP-25 (synaptosomal-associated protein), являющегося составляющей комплекса SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor), который отвечает за экзоцитоз везикул с ацетилхолином. Деактивация одного белка приводит к прекращению работы всего комплекса. Вследствие этого блокируется выброс ацетилхолина в синаптическую щель, прекращая передачу возбуждения, что приводит к развитию вялого паралича и мышечной релаксации [6, 8]. В свою очередь, антиноцицептивный эффект БТА, вероятнее всего, обусловлен ингибированием нейрогенного воспаления через CGRP и вещество P, блокируя локальную выработку глутамата из периферических нервных окончаний, периферических и центральных нейронов; тем самым снижается риск возникновения местного отека [15, 16, 17]. Согласно другим литературным источникам, еще один

механизм действия осуществляется за счет уменьшения количества мРНК альфа-гладкомышечного актина – белка миофибробластов и ингибирования дифференцировки и пролиферации фибробластов, которое производится путем ингибирования экспрессии трансформирующего фактора роста TGF- β 1. В свою очередь, ингибирование TGF- β 1 подавляет продукцию фибробластами коллагена I типа, основного компонента внеклеточного матрикса, и индуцирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты, что способствует уменьшению в объеме и расслаблению рубцовой ткани [18].

В реконструктивной хирургии молочной железы одним из способов установки силиконового эндопротеза является его размещение под большую грудную мышцу путем отсечения ее нижнего контура от реберной части и грудной стенки. Для формирования мышечного кармана может дополнительно потребоваться использование передних зубчатых мышц. Данная манипуляция может привести к возникновению выраженного болевого синдрома в области реконструированной молочной железы.

Изученный механизм действия ботулинического токсина типа А, данные о широком применении его терапевтических доз в неврологии и эстетической медицине с конца 1960-х годов способствовали дальнейшим исследованиям в данном направлении. Согласно ряду опубликованных работ, препараты БТА благодаря миорелаксирующему действию нашли применение в реконструктивной хирургии. В частности, расслабление большой грудной мышцы при субпекторальной реконструкции позволяет достичь в кратчайшие сроки максимальной тканевой экспансии при использовании экспандера и снизить интенсивность болевого синдрома. Также за счет релаксации и возможности растяжения мышцы появляется возможность сформировать карман большего объема [19, 20, 21].

При субмускулярной реконструкции молочной железы введение БТА может осуществляться как во время операции, так и в отсроченном периоде. Препарат вводят в толщу ткани большой грудной мышцы в месте прикрепления волокон к плечевой кости

и диффузно по всей поверхности мышц. Дополнительно препарат можно ввести в передние зубчатые мышцы. Действие ботулотоксина начинает проявляться через 24–48 часов после инъекции, а максимальный эффект наступает примерно через 2 недели.

Одно из первых проспективных исследований, посвященное данному вопросу, опубликовано в 2004 году R. Laueque и соавт. В исследование были включены 48 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение по поводу рака молочной железы с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером. Все пациенты были разделены на две группы: в основную группу были включены 22 (46%) пациентки, которым выполнено интраоперационное введение 100 ЕД БТА в область большой грудной мышцы, передних зубчатых мышц и верхней части прямой мышцы живота, а 26 (54%) пациенткам контрольной группы ботулинотерапию не проводили [4]. Оценка послеоперационного болевого синдрома осуществлялась при помощи визуально-аналоговой шкалы, с учетом длительности пребывания пациента в стационаре, необходимости приема обезболивающей терапии и случаев удаления тканевого экспандера в связи с ярко выраженным болевым синдромом. Согласно опубликованным результатам, показатели болевого синдрома у пациентов основной группы были значительно лучше в сравнении с пациентами группы контроля в раннем послеоперационном периоде (3 ± 1 против 7 ± 2 балла; $p < 0,0001$) и на момент максимальной экспансии (1 ± 1 против 3 ± 2 балла; $p < 0,0090$). Кроме того, ослабленная большая грудная мышца позволяла пациенткам в группе БТА вводить большее количество физиологического раствора в экспандер (разовая доза 90 мл против 70 мл; $p = 0,0100$). Благодаря этому пациенткам, получавшим ботулинотерапию, потребовалось меньшее количество наполнений тканевого экспандера, чем в контрольной группе (5 ± 1 против 7 ± 3 балла; $p < 0,0250$). Важно отметить, что пациентам, получавшим ботулинотерапию, потребовалось меньшее количество наркотических обезболивающих препаратов в раннем послеоперационном периоде, чем пациентам

в группе контроля (3 ± 3 мг против 17 ± 10 мг морфина; $p < 0,0001$). Удаление экспандера наблюдалось в одном случае основной группы по сравнению с пятью случаями в контрольной группе ($p = 0,1300$) [4]. Аналогичные результаты были получены в 2006 году A. Altieri с соавт., которые проанализировали результаты лечения 20 больных с и без введения ботулинического токсина типа А при реконструкции молочной железы силиконовым эндопротезом или тканевым экспандером [22].

Кроме того, в метаанализе, опубликованном в 2013 году S. Winocour и M. Murad, также было описано влияние препаратов БТА на болевой синдром после реконструктивных операций на молочной железе. В метаанализ были включены пять клинических проспективных и ретроспективных исследований и два клинических случая. В исследования были включены 427 больных, из которых в 91,8% выполнялось интраоперационное введение БТА во время реконструкции при помощи тканевого экспандера и 4,7% – после аугментационной маммопластики. Авторы отметили, что эффект от ботулинотерапии во многом зависит от объема мышечной ткани, силы ее сокращения и индивидуальной чувствительности пациента. А однократная доза может варьировать в пределах 75–100 ЕД. Большой эффективности можно достичь за счет многократных инъекций, а место введения не должно быть ограничено только большой грудной мышцей. Для достижения лучшего эффекта, более выраженной релаксации рекомендованы дополнительные инъекции в передние зубчатые мышцы и прямую мышцу живота [5].

При реконструкции молочной железы возможно использование широчайшей мышцы спины в качестве дополнительного укрытия эндопротеза. Осложнения, которые сопровождают данный вид реконструкции, как правило, выражаются в виде произвольных и непроизвольных сокращений как широчайшей, так и большой грудной мышц, контурной деформации и болевого синдрома. Некоторые авторы для решения данной проблемы рекомендуют рассечение торакодorzального нерва, но эта процедура не всегда приводит к успеху [23, 24]. В исследовании,

проведенном A. Figus с соавт. с 2002 по 2006 год, была включена 71 пациентка с отсроченной реконструкцией молочной железы с использованием торакодorzального лоскута и силиконового имплантата, установленного субпекторально. Рассечение торакодorzального нерва не проводили. Ботулинотерапия была проведена 13 (18,3%) пациенткам. Оценка степени выраженности анимации проводили по пятибалльной шкале. Согласно опубликованным результатам, уже через 2 недели была отмечена положительная динамика в виде снижения амплитуды мышечных сокращений. Однако через 4 месяца был отмечен рецидив симптомов, в связи с чем выполняли повторные введения. Суммарно пациенткам были выполнены три инъекции БТА. Через 8 месяцев после первого введения у двух пациенток полностью исчезли симптомы анимации и дискомфорта, в связи с чем дальнейшая терапия им не проводилась. А 11 пациенткам было необходимо провести третье введение БТА. При контрольном осмотре через год после первого введения ни в одном случае не было отмечено повторных проявлений дискомфорта и анимации. Авторы отмечают статистически значимую разницу при оценке баллов до и после окончания ботулинотерапии ($p < 0,001$) [3].

Также для профилактики анимационных искажений согласно результатам, опубликованным С. J. O'Donnell в 2011 году, возможно профилактическое введение БТА в большую грудную мышцу в разовой дозе от 75 до 100 ЕД [25].

В проспективном исследовании, опубликованном в 2015 году, A. Gabriel с соавт. оценивали возможность проведения ботулинотерапии у пациенток с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером и ацеллюлярным дермальным матриксом (ADM). В исследование были включены 30 пациенток, которые были разделены на две группы. Пациенткам основной группы ($n = 15$) было выполнено четырехкратное введение 40 ЕД нейротоксина в область большой грудной мышцы, в то время как пациенткам контрольной группы ($n = 15$) было выполнено четырехкратное введение 0,9%-ного физиологического рас-

твор в область большой грудной мышцы. Все пациентки находились под наблюдением в течение года. В группе, получавшей ботулинотерапию, интенсивность болевого синдрома была значительно меньше, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). Авторы также отметили возможность достичь большей тканевой экспансии за одно введение у пациенток основной группы в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Кроме того, в период 7–45 дней было отмечено значительное снижение потребления опиоидных анальгетиков в группе, получавшей ботулинотерапию ($p < 0,05$) [26].

Противовоспалительное действие ботулинического токсина было описано в работе I. Saime, O. H. Selman с коллегами. Авторы считали, что этот эффект влияет на снижение выраженности капсулярной контрактуры, а химическая денервация большой грудной мышцы, в свою очередь, может уменьшить риск ротации имплантата. В 2015 году авторы опубликовали результаты экспериментального исследования, согласно которому 16 гелевых имплантатов с гладкой поверхностью были имплантированы под широчайшую мышцу спины восьми кроликам. Основной группе интрамускулярно вводили ботулинический токсин, а контрольной группе – 0,9%-ный физиологический раствор. Через 3 месяца имплантаты были удалены. Статистически значимые различия в толщине капсул наблюдались при гистопатологическом и ультразвуковом исследованиях. В основной группе во всех случаях визуально наблюдались более тонкие капсулы, а морфологически структура коллагена отмечалась более четкой, ровной структурой. При рентгенографии в контрольной группе отмечались случаи смещения положения имплантатов. Для капсул эндопротезов в группе ботулотоксина была характерна меньшая инфильтрация воспалительных клеток ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Авторы пришли к выводу, что применение ботулинического токсина эффективно снижает ротацию имплантатов и капсулярную контрактуру в течение 12 недель [27].

На данный момент в России накоплен небольшой опыт применения ботулинотерапии при реконструкции молочной железы. Одно из исследований опубликовано в 2015 году В. Г. Ивановым и соавт. В данной работе авторы так же, как и зарубежные коллеги, исследуют возможность применения препаратов БТА при реконструкции молочной железы при помощи алломеридов. Относительно тканевых экспандеров авторы отметили, что проведение ботулинотерапии значительно снижает не только время тканевой экспансии, но и выраженность болевого синдрома. Таким образом, техника одномоментной или отсроченной реконструкции молочной железы может быть в значительной степени модифицирована путем интра- и послеоперационного введения препаратов ботулотоксина [28].

В 2018 году группа бельгийских исследователей во главе с A. D. Groef изучила влияние одной инъекции БТА в большую грудную мышцу при лечении болевого синдрома в области верхней конечности у больных РМЖ в дополнение к проводимой физиотерапии. Все больные были распределены на две группы. В основной пациенткам вводился ботулинический токсин типа А, в контрольной – 0,9%-ный физиологический раствор. В течение недели пациентки получали стандартную программу физиотерапии и программу тренировок. Согласно опубликованным результатам, в группе ботулинотерапии через 6 месяцев после первого введения было выявлено достоверно значимое снижение интенсивности болевого синдрома по сравнению с контрольной группой. Тем самым авторы подчеркнули значительное улучшение качества жизни больных, которым была проведена ботулинотерапия [29].

В настоящее время в МНИОИ имени П. А. Герцена применяется ботулинический токсин типа А (инкоботулотоксин А) в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы. Отмечаются значительное снижение интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде и более быстрая реабилитация

пациенток. Наш опыт показал перспективность данного направления. Публикация клинических данных планируется в 2021 году.

Выводы

Согласно проанализированным литературным данным, использование препаратов ботулинического токсина типа А перспективно в качестве вспомогательного метода при реконструктивно-пластических операциях на молочной железе. Данная методика является безопасной, отличается простотой в осуществлении.

Расслабление волокон большой грудной мышцы как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде оказывает влияние на снижение интенсивности болевого синдрома, более быструю реабилитацию пациенток. Также ботулинотерапия предотвращает появление анимации и деформации реконструированной молочной железы.

Введение препаратов БТА сокращает количество койко-дней в стационаре, а при отсроченном введении пациент и вовсе не нуждается в госпитализации. Важно отметить, что эффект сохраняется в течение 6–8 месяцев и отсутствует необходимость в анальгетической терапии. Кроме того, в некоторых случаях повторные введения не требуются.

Учитывая перспективность развития данного направления, многочисленные литературные публикации, необходимо проведение дальнейших исследований.

Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Качественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019; 250. [Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2018. Moscow, P. A. Herzen medical Institute-branch of the Federal state budgetary institution «NMC of radiology» of the Ministry of health of Russia. 2019; 250].
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019; 236. [Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. State of cancer care in Russia in 2018. Moscow, P. A. Herzen medical Institute-branch of the Federal state budgetary institution «NMC of radiology» of the Ministry of health of Russia. 2019; 236].
3. Figus A., Mazzocchi M., Dessy L. A., Curinga G., Scuderi N. Treatment of muscular contraction deformities with botulinum toxin type A after latissimus dorsi flap and sub-pectoral implant breast reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2009; 62 (7): 869–875. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.07.025.

4. Layeeque R., Hochberg J., Siegel E., Kunkel K., Kepple J., Henry-Tillman R. S., Dunlap M., Seibert J., Klimberg V. S. Botulinum toxin infiltration for pain control after mastectomy and expander reconstruction. *Annals of Surgery*. 2004; 240 (4): 608. DOI: 10.1097/01.sla.0000141156.56314.1f.
5. Winocour S., Murad M. H., Bidgoli-Moghaddam M., Jacobson S. R., Bite U., Saint-Cyr M., Tran N. V., Lemaine V. A systematic review of the use of Botulinum toxin type A with subpectoral breast implants. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2014; 67 (1): 34–41. DOI: 10.1016/j.bjps.2013.09.012.
6. Lamanna C., Spero L., Schantz E. J. Dependence of time to death on molecular size of botulinum toxin. *Infection and Immunity*. 1970; 1 (4): 423. DOI: 10.1128/IAI.1.4.423-424.1970.
7. Schantz E. J. Some chemical and physical properties of Clostridium botulinum toxins in culture. *Japanese journal of microbiology*. 1967; 11 (4): 380–383. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1967.tb00361.x.
8. Scott A. B., Rosenbaum A., Collins C. C. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1973; 12 (12): 924–927. PMID: 4203467.
9. Scott A. B. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1981; 79:734–770. PMID: 7043872.
10. Scott A. B., Magoon E. H., McNeer K. W., Stager D. R. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology*. 1990; 97 (11): 1434–1438. DOI: 10.1016/s0161-6420(90)32390-4.
11. Brin M. F., Blitzler A. Botulinum Toxin: Dangerous Terminology Errors. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1993; 86 (8): 493.
12. Barbehenn E., Lurie P., Stark Sh., S. Wolfe. United States Department of Health and Human Services. Public Citizen Health Research Group. 2009; 1–18.
13. U. S. Food and Drug Administration (FDA). Archived from the original on 6 July 2010. 2010; 2–15.
14. Марголина А. А., Эрнандес Е. И. Новая космометология. М: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ». 2007; 2: 418. [Margolina A. A., Hernandez E. I. New cosmetology. M: LLC «Firm CLAVEL». 2007; 2: 418.]
15. Meng J., Wang J., Lawrence G., Dolly J. O. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *Journal of cell science*. 2007; 120 (16): 2864–2874. DOI: 10.1242/jcs.012211.
16. Cui M., Li Z., You S., Khanjous S., Aoki K. Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous Botox: inhibition of peripheral and central nociceptive processing. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2002; 365: 17.
17. Mittal S. O. M., Jabbari B. Botulinum Neurotoxins and Cancer—A Review of the Literature. *Toxins*. 2020; 12 (1): 32. DOI: 10.3390/toxins12010032.
18. Jeong H. S., Lee B. H., Sung H. M., Park S. Y., Ahn D. K., Jung M. S., Suh I. S. Effect of Botulinum Toxin Type A on Differentiation of Fibroblasts Derived from Scar Tissue. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015; 136 (2): 171e–178e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001438.
19. Fishman L. M., Anderson C., Rosner B. BOTOX and physical therapy in the treatment of piriformis syndrome. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2002; 81 (12): 936–942. DOI: 10.1097/00002060-200212000-00009.
20. Foster L., Clapp L., Erickson M., Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain. A randomized, double-blind study. *Neurology*. 2001; 56 (10): 1290–1293. DOI: 10.1212/wnl.56.10.1290.
21. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain*. 2000; 85–(1–2): 101–105. DOI: 10.1016/s0304-3959(99)00264-x.
22. Altieri A., Brongo S., Mele C. M., Amoroso A., D'Andrea F. The botulinum toxin in breast reconstruction. *Rivista italiana di Chirurgia Plastica*. 2006; 38: 127e.
23. Hao L., Clarke C. P. Persistent twitching of the latissimus dorsi muscle after a posterolateral thoracotomy. *ANZ journal of surgery*. 2002; 72 (9): 680–681. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02501.x>
24. Munhoz A. M., Montag E., Fels K. W., Arruda E. G. P., Sturtz G. P., Aldrighi C., Gemperli R., Ferreira M. C. Outcome analysis of breast-conservation surgery and immediate latissimus dorsi flap reconstruction in patients with T1 to T2 breast cancer. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005; 116 (3): 741–752. DOI: 10.1097/01.prs.0000176251.15140.36.
25. O'Donnell C. J. Pectoral muscle spasms after mastectomy successfully treated with botulinum toxin injections. *PM&R*. 2011; 8 (3): 781–782. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.02.023.
26. Gabriel A., Champaneria M. C., Maxwell G. P. The efficacy of botulinum toxin A in post-mastectomy breast reconstruction: a pilot study. *Aesthetic Surgery Journal*. 2015; 35 (4): 402–409. <https://doi.org/10.1093/asj/sjv040>
27. Irkoren S., Ozkan H. S., Ceylan E., Sivrioglu N., Tararoglu C., Durum Y. The Effect of Botox on the Implant Stabilization and Capsular Formation: An Experimental Study. *Annals of Plastic Surgery*. 2015; 75 (1): 91–97. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000005.
28. Иванов В. Г., Волох М. А., Ермилова Е. В., Федосов С. И., Вознюк И. А., Воробьева М. Н. Собственный опыт использования ботулотоксина типа А (Botox) в реконструктивной хирургии молочной железы. *Поволжский онкологический вестник*. 2016; 1 (23): 55–59.
29. De Groef A., Devoogdt N., Van Kampen M., Nevelsteen I., Smeets A., Neven P., Geraerts L., Dams L., Van der Gucht E., Debeer P. Effectiveness of Botulinum Toxin A for Persistent Upper Limb Pain After Breast Cancer Treatment: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018; 99 (7): 1342–1351. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.12.032>

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Далгатова П. О., Старкова М. В., Власова М. Ю., Зикиряхаджаев А. Д., Алексеева Г. С., Решетов И. В., Усов Ф. Н., Максимов К. В. Использование ботулинотоксина типа А при реконструктивных операциях у больных раком молочной железы (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2020; (29): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-38-42>.

For citation: Dalgatova P. O., Starkova M. V., Vlasova M. Yu., Zikiryakhadzaev A. D., Alekseeva G. S., Reshetov I. V., Usov F. N., Maksimov K. V. Use of botulinum toxin type A in reconstructive surgery in patients with breast cancer (literature review). *Medical alphabet*. 2020; (29): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-38-42>.



III Международный форум онкологии и радиологии завершился в столице

Форум, прошедший в Москве с 21 по 25 сентября 2020 года, подвел итоги работы.

В этом году программа мероприятия оказалась по-настоящему насыщенной. К участию в его работе было привлечено 650 спикеров из стран ближнего и дальнего зарубежья, в числе которых Австрия, Великобритания, Германия, Израиль, Италия, Казахстан, Киргизия, Молдова, Нидерланды, Сербия, Финляндия, Франция, Япония и другие. Всего на форуме прозвучало 776 докладов, а количество участников превысило рекордную отметку в 7 тысяч человек.

За время форума прошло более 30 тематических конгрессов и мероприятий, среди которых I Всероссийская онкоурологическая школа, школа ESTRO, День молодого онколога, Конгресс ENDOONCO, школа по канцер-регистру, хирургические и эндоскопические мастер-классы, включившие 14 операций, пленум правления Ассоциации онкологов России, юбилейная сессия Ассоциации директоров институтов онкологии и радиологии стран СНГ и Евразии и многое другое.

Участники форума, получившие возможность круглосуточного доступа ко всем материалам научной программы, высоко оценили ее информативность и востребованность. В рамках события были представлены доклады не только о практических достижениях российских и зарубежных коллег, но и новаторские решения в диагностике и лечении рака, например, использование искусственного интеллекта в маммологии, выводящего качество диагностики и управление организацией скрининга на новый эффективный уровень. Разработанная на основе нейросетей программа при скрининге рака молочной железы сама вырабатывает

алгоритм выбора зоны интереса, акцентирует внимание врача на область патологии, что не только ускоряет процесс исследования, но и уточняет саму диагностику.

Еще одно новое направление в диагностике – радиогеномика – междисциплинарное направление, объединяющее возможности технологий цифровой рентгенодиагностики и системной биологии, позволяющее по комплексу признаков медицинского изображения с точностью до 70 процентов определить молекулярный подтип рака молочной железы на диагностическом этапе. Кроме того, на конгрессе молекулярной диагностики, иммунодиагностики и иммунотерапии обсуждались перспективы иммунотерапии в лечении рака. По словам российских ученых, уже сейчас возможно кардинально улучшить ситуацию для практически безнадежных, с точки зрения классической онкологии, пациентов.

Посредством иммунотерапевтических воздействий, включая простую в реализации и, что очень важно, безопасную для здоровья адаптивную иммунотерапию, врачи научились через иммунную систему управлять опухолью в пользу больного. Это метод иммуноредактирования рака. По словам экспертов, возможно, скоро, а предпосылки к этому уже есть, используя иммунобиологические маркеры и влияя на все отделы иммунной системы, включая гуморальный иммунитет, специалисты смогут применять метод иммунопрофилактики для предотвращения онкологических заболеваний.

Источник: пресс-служба НИИЦ радиологии Минздрава России.





РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ

7–11 декабря 2020



ЗА ЗДОРОВУЮ
ЖИЗНЬ

За здоровую жизнь

XI Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

30-я юбилейная международная выставка
«Медицинская техника, изделия медицинского
назначения и расходные материалы»



Здоровый образ жизни

14-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

7–10 декабря 2020



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

4-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.zdravo-expo.ru

Реклама



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- ТПП РФ
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

 ЭКСПОЦЕНТР



Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

12+

Аффективные нарушения как предиктор риска развития онкологических заболеваний на примере злокачественных опухолей поджелудочной железы

А. В. Павловский, д.м.н., науч. рук. отделения хирургии № 2¹
В. Е. Моисеенко, к.м.н. врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2¹
С. А. Попов, к.м.н., врач-хирург, онколог, зав. отделением хирургии № 2¹
Ф. Ш. Гаджиева, врач-психиатр отделения трансляционной психиатрии²
Г. В. Рукавишников, к.м.н., врач-психиатр отделения трансляционной психиатрии²
Г. Э. Мазо, д.м.н., научный рук. отделения трансляционной психиатрии²
А. Е. Ковенко, заочный аспирант¹

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Affective disorders as risk predictor of developing cancer on example of malignant tumors of pancreas

A. V. Pavlovsky, V. E. Moiseenko, S. A. Popov, F. Sh. Gadzhieva, G. V. Rukavishnikov, G. E. Mazo, A. E. Kovenko

Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov; National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology n.a. V. M. Bekhterev; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является 12-м по частоте среди злокачественных новообразований и седьмым по частоте смертельных исходов от рака во всем мире. Ранняя диагностика РПЖ крайне затруднена, так как заболевание долгое время протекает без выраженной клинической симптоматики, а выявление и скрининг так называемых групп риска пациентов затруднены, поскольку этиология РПЖ на сегодняшний день является вопросом научных споров. Ранняя диагностика РПЖ может складываться в том числе и на анамнестическом анализе психоэмоционального статуса больных. Еще в начале XX века исследователи на основании анализа результатов опроса больных РПЖ описали триаду аффективных признаков, включавших в себя депрессию, тревогу и чувство надвигающейся гибели, которые беспокоили больных на ранних этапах развития РПЖ. По данным некоторых авторов, психиатрические симптомы РПЖ могут появляться за 43 месяца до соматических симптомов и встречаются у более чем у 50% пациентов. На сегодняшний день в литературе существует некоторое количество концепций, в которых отмечается значимый вклад аффективных нарушений в развитие РПЖ. Целью данного обзора является проведение анализа литературных данных о связи аффективных нарушений с развитием РПЖ.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, ранние симптомы, стресс, аффективные расстройства, комбинированное лечение.

Summary

Pancreatic cancer is the 12th most common malignant neoplasm and the 7th most common cancer related death worldwide. Early diagnosis of pancreatic cancer is complicated, since the disease proceeds for a long time without pronounced clinical symptoms, and the identification and screening of the so-called risk groups of patients is difficult, since the etiology of pancreatic cancer is currently a matter of scientific debate. Early diagnosis of pancreatic cancer can be based on the anamnestic analysis of the psychoemotional status of patients. Back in the early 20th century, based on an analysis of the results of a survey of patients with pancreatic cancer, researchers described a triad of affective signs, including depression, anxiety and a sense of impending death, which worried patients in the early stages of development of the disease. According to literature, the psychiatric symptoms of pancreatic cancer can appear 43 months before the somatic symptoms and occur in more than 50% of patients. To date, there are a number of concepts in the literature that point to a significant contribution of affective disorders to the development of pancreatic cancer. The aim of this review is to analyze the literature data on the relationship between affective disorders and the development of pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, early symptoms, stress, affective disorders, combined treatment.

Введение

По данным Международного фонда изучения рака, рак поджелудочной железы (РПЖ) является 12-м по частоте среди злокачественных новообразований и седьмым по частоте смертельных исходов от рака во всем мире [1]. На момент первичного обращения больных РПЖ за медицинской помощью заболевание представлено поздними стадиями, что крайне негативно сказывается на прогнозе этой группы пациентов. Ранняя диагностика РПЖ крайне затруднена, так как заболевание долгое время протекает без выраженной клинической симптоматики, а специализированное обследование

поджелудочной железы не применяется на первичных этапах медицинской помощи. Ситуация с ранней диагностикой осложняется тем фактом, что существуют определенные сложности в скрининговой диагностике так называемых групп риска пациентов, так как этиология РПЖ на сегодняшний день является вопросом научных споров. Таким образом, ранняя диагностика РПЖ может складываться на поиске малых симптомов заболевания, в том числе на анамнестическом анализе психоэмоционального статуса больных.

В 1931 году Yaskin на основании анализа результатов опроса больных

РПЖ описал триаду аффективных признаков, включавших в себя депрессию, тревогу и чувство надвигающейся гибели, которые беспокоили больных на ранних этапах развития РПЖ [2]. Фрас и соавт. в отметили, что психиатрические симптомы рака поджелудочной железы могут появляться за 43 месяца до соматических симптомов и встречаются у более чем у 50% пациентов [3, 4]. На сегодняшний день существует некоторое количество концепций, в которых отмечается значимый вклад аффективных нарушений в развитие РПЖ.

Цель данного обзора – провести анализ литературных данных о связи аффективных нарушений с развитием РПЖ.

Теоретические механизмы взаимосвязи психологических факторов аффективных расстройств и рака поджелудочной железы

На сегодняшний день патофизиологические механизмы связи аффективных расстройств и развития злокачественных новообразований имеют общие механизмы. Психические факторы путем влияния на жизненный стиль вносят вклад в развитие злокачественных новообразований (ЗНО). Непосредственное влияние таких психических факторов, как стресс, тяжелых жизненных событий, депрессии на возникновение ЗНО может быть объяснено с биологической точки зрения, однако такую гипотезу крайне сложно подтвердить эмпирически. Психологические факторы могли бы иметь непосредственное воздействие на ЗНО через влияние на иммунный статус и пути нейрогуморального воздействия на клетки органов-мишеней. Эффективность психотерапевтических методов диагностики в отношении течения онкологического заболевания не была четко установлена. При оценке влияния стресса и депрессии на развитие РПЖ важно учитывать специфические особенности поджелудочной железы как органа смешанной экзокринно-эндокринной секреции, имеющей системный и собственный механизмы нейрогуморальной регуляции. На основании современных данных можно выделить пять основных гипотез взаимосвязи депрессии и РПЖ: системное бикарбонатное шунтирование; стресс-индуцированная β -адренергическая регуляция; интерлейкин-6 – опосредованные эффекты; положительная регуляция сигнального пути кинуренина и измененный церебральный метаболизм глюкозы.

I. Системное бикарбонатное шунтирование

Продукция в избыточном количестве бикарбоната поджелудочной железой может способствовать возникновению психиатрических симп-

томов. Следует подчеркнуть, что эта теория эвристическая, но соответствует современным представлениям как о физиологии секреторной функции поджелудочной железы, так и психобиологии тревоги и аффективных расстройств. Анализ литературных данных показал, что внутривенное введение бикарбоната натрия вызывает приступы паники у лиц, склонных к данному типу реагирования, а также способствует возникновению симптомов тревоги у исследуемых [5–8]. Обструкция выводных протоков поджелудочной железы у животных в эксперименте приводила к гиперпродукции секреторной частью железы бикарбонатов, в частности бикарбоната натрия [9–11]. Green и Austen на основании патофизиологических и патоморфологических данных установили, что на уже на ранних стадиях опухоли, расположенные в головке поджелудочной железы, приводят к обструкции выводных протоков разного калибра, что сопровождается гиперсекрецией бикарбоната натрия, который подвергается реабсорбции микроциркуляторным руслом органа и, попадая в кровоток в количестве до 400 мэкв/л (в норме концентрация составляет 25–150 мэкв/л), стимулирует возникновение чувства тревоги, что может служить причиной депрессии у пациентов с РПЖ [12]. Эти данные дают основания предположить, что на ранних стадиях происходит обструкция новообразованием даже мелких протоков поджелудочной железы. Таким образом, симптомы тревоги у пациентов с РПЖ могут возникать на ранних стадиях заболевания при локализации опухоли в головке поджелудочной железы, приводящей к обструкции выводных протоков органа ввиду транзитного бикарбонат-индуцированного метаболического алкалоза.

II. Стресс-индуцированный β -адренергический сигнальный путь

β -адренергический механизм активизации опухолевых клеток при РПЖ был подробно исследован в работах зарубежных авторов [13–16]. Опухолевые клетки РПЖ экспрессируют на поверхности мембран

β 1- и β 2-адренергических рецепторов и подвергаются β -адренергической стимуляции в присутствии адреналина и норадреналина. Исследования показали, что одним из факторов роста и метастазирования опухоли является β -адренергическая стимуляция, запускаемая механизмами стресса [13–16]. Chan и соавт. описали стимулирующий эффект норадреналина на эпителиальные клетки поджелудочной железы человека *in vitro*. Добавление норадреналина в культуру клеток вызывало 2,5-кратное усиление пролиферации по сравнению с группой контроля. Исследователи также отметили тот факт, что добавление норадреналина в культуру клеток поджелудочной железы способно индуцировать клеточную гиперпродукцию интерлейкина-6, который также играет немаловажную роль в патогенезе РПЖ [13]. Эффект гиперстимуляции адреналином и норадреналином был позже реализован *in vivo* Schuller и соавт. Авторы продемонстрировали, что социальный стресс у мышей может стимулировать рост опухоли в человеческих ксенотрансплантатах РПЖ посредством выброса нейромедиаторов стресса (норадреналина и адреналина) и последующей β -адренергической стимуляцией клеток. Шестинедельным голым мышам подкожно вводили клеточные культуры линии PANC-1 или VxPC-3, выделенные из карциномы поджелудочной железы человека. Впоследствии у мышей вызвали стресс с использованием установленной модели воздействия социального стресса. Размеры опухоли ксенотрансплантата измеряли ежедневно, также выполняли иммуноанализ эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). В результате авторы продемонстрировали четырехкратное увеличение роста опухолей клеток линии PANC-1 ($p < 0,05$) и двукратное увеличение опухолей клеточной линии VxPC-3 ($p < 0,01$) у подвергшихся стрессу мышей при измерении уже на четвертой неделе в сравнении с группой контроля без стрессовой стимуляции. Иммуноферментный анализ крови и опухолевой

ткани животных выявил высокий уровень эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) в сравнении с группой контроля ($p = 0,0079$) [14]. Shan и соавт. также использовали модель мышиноного ксенотрансплантата с инъекцией MIA PaCa-2 или VxPC-3 клеточных линий. Животные в группе исследования подвергались хроническому акустическому и физическому стрессу. В результате авторами было показано, что хронический стресс у экспериментальных животных значительно увеличивал рост опухоли ($p < 0,05$) при еженедельном измерении, а иммуногистохимический анализ показал увеличение митотического индекса, измеренного с помощью Ki-67 ($p < 0,05$) и маркеров ангиогенеза (эндотелиальный фактор роста сосудов, MMP-2, MMP-9 ($p < 0,05$) в опухолевой ткани животных исследуемой группы в сравнении с группой контроля. Авторы также продемонстрировали, что эти канцерогенные эффекты β -адренэргической стимуляции могут быть подавлены при помощи фармакологической блокады с использованием β -антагонистов [15]. Kim-Fuchs и соавт. продемонстрировали онкогенные эффекты β -адренэргической стимуляции у мышинных ксенотрансплантатов клеточных линий РПЖ человека (PANC-1, HPAF-II и Saran-1), введенных в хвост поджелудочной железы мышей. В группе животных, испытывающих хронический стресс, наблюдали пятикратное увеличение опухоли в размере ($p = 0,03$), значительно более высокие показатели местной инвазии ($p = 0,004$) в сравнении группой контроля. Применение авторами β -блокаторов в основной группе животных позволило снизить темпы роста опухолей хвоста поджелудочной железы, но не влияло на развитие отдаленных метастазов [16].

III. Интерлейкин-6 – опосредованные эффекты

Роль провоспалительного медиатора интерлейкина-6 (ИЛ-6) установлена в патогенезе как депрессии, так и РПЖ [16, 17]. Продуцируемый макрофагами и Т-клетками, ИЛ-6

является медиатором воспалительных реакций в организме человека, а также играет немаловажную роль в развитии стресс-опосредованной иммуносупрессии [18]. ИЛ-6 способствует развитию депрессии посредством снижения уровня мозгового нейротрофического фактора, опосредуя изменение передачи связей передней поясной извилины [19, 20]. ИЛ-6 играет важную роль в ряде механизмов онкогенеза, включая гиперпролиферацию стволовых клеток, подавление синтеза Е-кадгерина [21, 22]. В работе Chan и соавт. после стимуляции клеточных линий РПЖ *in vitro* норадреналином и адреналином увеличение концентрации ИЛ-6 в опухолевой ткани РПЖ при иммуногистохимическом анализе зарегистрировали через 4 часа, а через 24 часа уровень ИЛ-6 увеличился в 80 раз [13]. Li и соавт. также выявили увеличение концентрации ИЛ-6 в ткани поджелудочной железы при гиперстимуляции катехоламинами в группе мышей с индуцированной феохромоцитомой [23]. В оригинальном исследовании Breitbart и соавт. провели кросс-секционный анализ с целью выявить и изучить взаимосвязь между выработкой ИЛ-6 и депрессией у пациентов с РПЖ. Исследуемые были разделены на четыре группы: больные РПЖ с подтвержденной депрессией ($n = 17$); больные РПЖ без депрессии ($n = 25$); пациенты с депрессией без РПЖ ($n = 7$) и группа контроля, состоящая из здоровых людей ($n = 25$). У участников исследования измеряли уровни ИЛ-6 в сыворотке крови. Концентрация ИЛ-6 сыворотки была значительно выше в группе больных РПЖ, чем в у здоровых людей в контрольной группе ($p = 0,001$). Также концентрация ИЛ-6 была значительно повышена у пациентов с депрессией по сравнению с теми, у кого аффективные расстройства не были диагностированы ($p = 0,05$) [24].

IV. Регуляция сигнального пути кинуренина

Триптофан относится к незаменимым для человека и животных аминокислотам, поскольку является предшественником ряда важных

биологически активных веществ, в частности серотонина и рибонуклеотидов. Кроме того, один из его метаболитов, индолилуксусная кислота, обладает ростостимулирующей активностью в отношении стволовых клеток. В физиологических условиях более 95 % триптофана окисляется по кинурениновому пути под воздействием фермента индоламиновой 2,3-диоксигеназы. Индоламинная 2,3-диоксигеназа усиленно экспрессируется при РПЖ, а повышение концентрации в плазме крови и опухолевой ткани связано с худшей выживаемостью и более тяжелым течением заболевания [25]. В кросс-секционном исследовании Botwinick и соавт. исследовали связь между распространенностью РПЖ, изменениями настроения и специфическими метаболитами пути кинуренина у пациентов с РПЖ. Симптомы расстройств настроения измеряли с помощью шкал депрессии и тревоги Бека, которые широко используются для оценки психометрических показателей. Активность кинуренинового пути анализировали посредством измерения уровня метаболитов триптофана, кинуренина, кинурениновой кислоты и хинолиновой кислоты в плазме крови испытуемых. Взаимосвязь между показателями настроения, уровнями метаболитов триптофана и объемом опухолевого поражения оценивали при помощи критерия Спирмена. В результате статистического анализа авторы заключили, что распространенность метастазирования РПЖ в лимфатические узлы (сN) значительно коррелировала с уровнем кинуренина плазмы ($p = 0,515$). Значительная негативная корреляция была также констатирована авторами между шкалой депрессии Бека и отношением кинурениновой кислоты к триптофану в плазме ($p = 0,617$), шкалой тревоги Бека и отношением кинурениновой кислоты к триптофану в плазме ($p = -0,523$). В результате исследования авторы предположили наличие связи между симптомами депрессии или тревоги и активацией пути кинуренина метаболизма триптофана у пациентов, страдающих РПЖ [26].

V. Измененный мозговой метаболизм

На сегодняшний день связь изменения мозгового метаболизма с возникновением и развитием онкологических заболеваний является предметом научных споров и активно изучается нейрофизиологами, нейробиологами, психиатрами и онкологами. Префронтальный гипометаболизм, возникающий как при первичных, так и вторичных депрессивных расстройствах, отражает дисфункционирование взаимодействия ключевых нейронных сетей мозга человека при онкологических заболеваниях. Изменения нейронной сети и метаболизма центральной нервной системы могут лежать в основе механизмов депрессии у больных раком и способствовать развитию онкологических заболеваний путем активации нейрогуморальных сигнальных путей [27]. В рассмотренной литературе мы обнаружили некоторое количество теоретических работ, посвященных этой тематике, однако клинических исследований в доступной литературе не нашли. Представляет интерес работа Inagaki и соавт., в которой авторы исследовали уровень местного церебрального метаболизма глюкозы у пациентов, страдающих РПЖ, в анамнезе которых было упоминание хотя бы об одном эпизоде депрессии после установления диагноза РПЖ и связи метаболизма глюкозы с возникновением и развитием РПЖ. В этом исследовании 21 пациент с клинически, но не гистологически диагностированным РПЖ был обследован на наличие депрессивного эпизода. Депрессивные эпизоды были определены как те, которые удовлетворяют критериям существующих опросников. Уровень местного церебрального метаболизма глюкозы был измерен с использованием позитронно-эмиссионной томографии с использованием 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ). Уровни местного церебрального метаболизма 18-ФДГ префронтальной и лимбической зон сравнивались у пациентов с депрес-

сией ($n = 6$) и без таковой ($n = 15$). Исследование показало значительно более высокий уровень местного церебрального метаболизма 18-ФДГ в передней поясной извилине коры у пациентов с РПЖ и депрессией по сравнению с пациентами без депрессии (неоткорректированный $p = 0,002$; $t = 2,890$), что указывает на значимое вовлечение данной области в патогенез депрессии. Ни в каких других областях не было зафиксировано значительной разницы уровня местного церебрального метаболизма глюкозы между двумя группами. Авторы резюмировали, что данные области могут являться триггерами нейрогуморальных путей инициации развития РПЖ [28].

Выводы

Аффективные нарушения у пациентов с РПЖ следует расценивать не только как проблему психиатрическую или общемедицинскую, но и социальную. Доказательство связи аффективных расстройств с возникновением и развитием РПЖ создает теоретическую базу и, следовательно, предпосылки к разработке специализированных скрининговых программ, нацеленных на раннее выявление соответствующей аффективной симптоматики и создание специализированных протоколов ведения пациентов, на основании которых можно будет оценить индивидуальные уровни риска развития РПЖ у пациентов групп риска на ранних этапах.

Список литературы

1. American Cancer Society (2013). *Cancer facts & figures: Special section—Pancreatic cancer* (pp. 25–34). Atlanta, GA: Author.
2. Yaskin JC (1931) Nervous symptoms as earliest manifestations of carcinoma of the pancreas. *JAMA*. 96: 1664–1668.
3. Fray I, Lilit EM, Bartholomew LG (1968). Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology*. 55: 191–198.
4. Fray I, Lilit EM, Pearson JS (1967). Comparison of psychiatric symptoms of carcinoma of the pancreas with those in some other intra-abdominal neoplasms. *Am J Psychiatry*. 123: 1553–1562.
5. Pitts FN, McClure IN: Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 1967; 227: 1329–1336.
6. Gaffney FA, Fenton BJ, Lane LD, et al. Hemodynamic, ventilatory, and biochemical responses of panic patients and normal controls with sodium lactate infusion and spontaneous panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 53–60.

7. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, et al. Lactate provocation of panic attacks: II. Biochemical and physiological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 709–719.
8. Carr DB, Sheehan DV. Panic anxiety: a new biological model. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 323–330.
9. Reber HA, Johnson FE, Montgomery C, et al. Pancreatic secretion in hamsters with pancreatic cancer. *Surgery* 1977; 82: 34–41.
10. Leong ASY, Sivatinek AH, Deakin EJ. The pathology of experimental chronic fibrosing pancreatitis: light microscopic and ultrastructural observations. *Pathology* 1982; 14: 363–368.
11. Churg A, Richter WR. Early changes in the exocrine pancreas of the dog and rat after ligation of the pancreatic duct. *Am J Pathol* 1971; 63: 521–546.
12. Green AI, Austen CP (1993). Psychopathology of pancreatic cancer. A psychobiologic probe. *Psychosomatics*. 34: 208–221.
13. Chan C, Lin HJ, Lin J. Stress-associated hormone, norepinephrine, increases proliferation and IL-6 levels of human pancreatic duct epithelial cells and can be inhibited by the dietary agent, sulforaphane. *Int J Oncol*. 2008; 33: 415–419.
14. Schuller HM, Al-Wadei HA, Ullah MF, et al. Regulation of pancreatic cancer by neuro-psychological stress responses: a novel target for intervention. *Carcinogenesis*. 2012; 33: 191–196.
15. Shan T, Ma J, Ma Q, et al. β 2-AR-HIF-1 α : a novel regulatory axis for stress-induced pancreatic tumor growth and angiogenesis. *Curr Mol Med*. 2013; 13: 1023–1034.
16. Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. *Brain Behav Immun*. 2014; 40: 40–47.
17. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013; 150: 736–744.
18. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today*. 1997; 18: 428–432.
19. Sharma RP, Tun N, Grayson DR. Depolarization induces downregulation of DNMT1 and DNMT3a in primary cortical cultures. *Epigenetics*. 2008; 3: 74–80.
20. Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging*. 2006; 27: 1834–1837.
21. Miao JW, Liu LJ, Huang J. Interleukin-6-induced epithelial-mesenchymal transition through signal transducer and activator of transcription 3 in human cervical carcinoma. *Int J Oncol*. 2014; 45: 165–176.
22. Bellone G, Smirne C, Mauri FA, et al. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. *Cancer Immunol Immunother*. 2006; 55: 684–698.
23. Li R, Hou J, Xu Q, et al. High level interleukin-6 in the medium of human pancreatic cancer cell culture suppresses production of neurotransmitters by PC 12 cell line. *Metab Brain Dis*. 2012; 27: 91–100.
24. Breitbart W, Rosenfeld B, Tobias K, Pessin H, Ku GY, Yuan J, Wolchok J. Depression, cytokines, and pancreatic cancer.
25. Zhang T, Tan XL, Xu Y, et al. Expression and prognostic value of indoleamine 2, 3-dioxygenase in pancreatic cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130: 710–716.
26. Botwinick IC, Pursell L, Yu G, et al. A biological basis for depression in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2014; 16: 740–743.
27. Malhi GS, Byrow Y, Fritz K, et al. Mood disorders: neurocognitive models. *Bipolar Disord*. 2015; 17 (suppl 2): 3–20.
28. Inagaki M, Yoshikawa E, Kobayakawa M, et al. Regional cerebral glucose metabolism in patients with secondary depressive episodes after fatal pancreatic cancer diagnosis. *J Affect Disord*. 2007; 99: 231–236.

Для цитирования: Павловский А. В., Моисеенко В. Е., Попов С. А., Гаджиева Ф. Ш., Руквишников Г. В., Мазо Г. Э., Ковенко А. Е. Аффективные нарушения как предиктор риска развития онкологических заболеваний на примере злокачественных опухолей поджелудочной железы. *Медицинский алфавит*. 2020; (29): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-44-47>.

For citation: Pavlovsky A. V., Moiseenko V. E., Popov S. A., Gadzhieva F. Sh., Rukavishnikov G. V., Mazo G. E., Kovenko A. E. Affective disorders as risk predictor of developing cancer on example of malignant tumors of pancreas. *Medical alphabet*. 2020; (29): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-44-47>.



Опухоли червеобразного отростка: современные представления об особенностях клинического течения, диагностике, лечении и прогнозе (обзор литературы)

Г. В. Чубакова, аспирант кафедры онкологии¹
С. Б. Поликарпова, д.м.н., проф. кафедры онкологии¹
Н. А. Козлов, к.м.н., врач-патологоанатом²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Tumors of appendix: modern understanding about features of clinical course, diagnosis, treatment and prognosis (literature review)

G. V. Chubakova, S. B. Polikarpova, N. A. Kozlov

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 статье рассматриваются основные гистологические типы опухолей червеобразного отростка, эпидемиологические, прогностические, клинические особенности, а также современные рекомендации по диагностике и лечению данных опухолей.

Ключевые слова: аденокарцинома червеобразного отростка, карциноид, бокаловидноклеточная аденокарцинома.

Summary

The article describes the main histological types of tumors of the appendix, epidemiological, prognostic, and clinical features, as well as current recommendations for the diagnosis and treatment of these tumors.

Key words: adenocarcinoma of appendix, carcinoid, goblet-cell adenocarcinoma.

Введение

Опухоли червеобразного отростка являются крайне редкой опухольевой патологией. Среди всех злокачественных новообразований их доля составляет 0,9–1,4% [15, 30]. Данные по тому, какой морфологический тип опухоли встречается наиболее часто, разнятся по различным источникам. По результатам некоторых авторов, наиболее часто встречаются нейроэндокринные опухоли аппендикса (примерно 65%), причем из всех нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта в аппендиксе встречается 45–75% неоплазм, на втором месте – аденокарциномы червеобразного отростка, около 20% всех опухолей аппендикса [37]. По данным других авторов, наиболее часто встречаются первичные аденокарциномы червеобразного отростка [17, 33]. Такое расхождение может быть связано с пересмотром гистологических классификаций и переоценкой потенциала злока-

чественности некоторых опухолей [28, 33, 39, 48], а также разработкой новых подходов к диагностике и лечению опухолей червеобразного отростка [29].

Злокачественные опухоли аппендикса включают в себя следующие варианты: аденокарциномы, нейроэндокринные новообразования, мезенхимальные опухоли, лимфомы, метастатические опухоли. В 2019 году экспертным комитетом ВОЗ совместно с Международным агентством по изучению рака (IARC) была опубликована обновленная классификация опухолей пищеварительной системы, заменившая предшествующую классификацию 2010 года. Классификация ВОЗ первичных эпителиальных опухолей червеобразного отростка приведена в *табл. 1* [27].

Эпидемиология

Аденокарциномы аппендикса являются крайне редкими опухолями. Они выявляются в 0,9–1,4%

случаях всех аппендэктомий [30]. Отмечено увеличение абсолютной заболеваемости с 0,12 на 1 млн человек в год в 1973 году до 5,00–6,00 случаев на 1 млн в год в 2007–2008 годах [22, 33]. По данным некоторых авторов, аденокарциномы находятся на втором месте среди злокачественных опухолей червеобразного отростка, и на их долю приходится около 20% всех опухолей аппендикса [37]. По данным других авторов, аденокарциномы занимают первое место, составляя от 50,0 до 70,0% всех опухолей аппендикса и 0,5% всех опухолей гастроинтестинального тракта [17, 33]. Аденокарциномы аппендикса являются гетерогенной группой опухолей, клиническое течение которых зависит от гистологического подтипа, возраста пациента на момент постановки диагноза, стадии заболевания. Средний возраст пациентов составляет 64 года, соотношение мужчин и женщин примерно одинаково [1, 5].

Классификация первичных эпителиальных опухолей червеобразного отростка (ВОЗ, 2019)

Нозологическая единица	Биологический потенциал
Зубчатая дисплазия низкой или высокой степени	Прединвазивный процесс
Аппендикулярная муцинозная опухоль низкой степени злокачественности (LAMN)	Опухоль обладает только экспансивным ростом и соответствует G1 при условии отсутствия микроскопических признаков инфильтративного роста
Аппендикулярная муцинозная опухоль высокой степени злокачественности (HAMN)	Опухоль обладает инфильтративным ростом и соответствует G2. При наличии в HAMN перстневидноклеточного компонента степень злокачественности возрастает до G3
Аденокарцинома БДУ	Градации биологического потенциала бимодальная и аналогична колоректальным аденокарциномам (низкая / высокая степень злокачественности)
Слизистая аденокарцинома	Отличается более благоприятным течением по сравнению с неслизистой аденокарциномой. По умолчанию соответствует G2. При наличии Перстневидноклеточного компонента градация возрастает (G3)
Перстневидноклеточный рак	Высокоинфильтративная и агрессивная опухоль (G3/High grade)
Недифференцированный рак	Наиболее агрессивная опухоль (G4/High grade)
Бокаловидноклеточная аденокарцинома	Прогноз опухоли оценивается по отдельной трехступенчатой схеме градации (G1–G2–G3)
Нейроэндокринная опухоль G1	Применяется единая трехступенчатая градация НЭО пищеварительной системы, предиктивная и прогностическая эффективность которой для НЭО аппендикса остается неопределенной
Нейроэндокринная опухоль G2	
Нейроэндокринная опухоль G3	
Прочие нейроэндокринные опухоли: L-клеточная опухоль, GLP-продуцирующая опухоль, PP/PYY-продуцирующая опухоль, энтерохромаффиноклеточный карциноид, серотонин-продуцирующий карциноид	В настоящее время связь клеточного типа аппендикулярных НЭО с течением и прогнозом заболевания не доказана – для оценки прогноза применяется единая система градации НЭО пищеварительной системы
Мелкоклеточный рак	Высокозлокачественная опухоль с выраженным метастатическим потенциалом и крайне неблагоприятным прогнозом
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	
Смешанное нейроэндокринное – не нейроэндокринное новообразование	Течение и прогноз СННН, как и любого диморфного рака, определяется наиболее злокачественным компонентом

Первичный рак аппендикса наиболее часто представлен муцинозными опухолями, которые имеют тенденцию к интраперитонеальному распространению, при этом они редко дают метастазы в лимфатические узлы и отдаленные метастазы [5]. При этом, по данным Marmog и др., до 74% аденокарцином аппендикса на момент постановки диагноза носят местнораспространенный характер, а в трети случаев уже имеются локорегионарные или отдаленные метастазы [20].

Червеобразный отросток является пятой локализацией по частоте возникновения нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта после тонкой и прямой кишки, на его долю приходится до 16,7% НЭО ЖКТ. На долю тонкой и прямой кишки – 44,7 и 19,6% соответственно [15]. Распространенность НЭО червеобразного отростка составляет 0,15 на 100 тыс. человек. По данным некоторых авторов, среди всех опухолей данной локализации наиболее часто встречаются нейроэндокринные (примерно 65%), на втором месте – аденокарциномы червеобразного отростка, около

20% всех опухолей аппендикса [37]. По данным других авторов, наиболее часто встречаются первичные аденокарциномы червеобразного отростка, составляя от 50,0 до 70,0% всех опухолей аппендикса и 0,5% всех опухолей гастроинтестинального тракта [17, 33]. Такое различие может быть вызвано тем, что НЭО червеобразного отростка ввиду крайне медленного течения могли быть исключены из базы данных SEER как злокачественные опухоли, на основании результатов которой делали свои выводы Shaib и др. [15].

Распространенность НЭО червеобразного отростка среди женщин выше, чем среди мужчин. Это может объясняться оперативными вмешательствами по поводу гинекологических заболеваний. Заболеваемость практически не зависит от расы. Для НЭО червеобразного отростка характерен более молодой возраст возникновения (30–50 лет) по сравнению с некарциноидными опухолями аппендикса. На момент постановки диагноза метастазы выявляются в 38,8–44,6% случаев [29].

В отдельную подгруппу выделяются бокаловидноклеточные адено-

карциномы, выделенные в последней классификации ВОЗ как самостоятельная нозологическая единица и исключенные из группы нейроэндокринных опухолей. Они составляют около 5% от всех злокачественных первичных опухолей аппендикса. Средний возраст пациентов составляет 60 лет. Чаще опухоли встречаются у женщин, соотношение составляет 4:1. Также бокаловидноклеточные аденокарциномы обладают худшим прогнозом по сравнению с НЭО червеобразного отростка [15, 23].

Первичные лимфомы червеобразного отростка являются крайне редкими опухолями. Первый случай лимфомы аппендикса описал Warren в 1898 году. Частота первичных лимфом червеобразного отростка составляет 0,015% от всех лимфом гастроинтестинального тракта [34]. Первичные лимфомы аппендикса наиболее часто манифестируют в возрасте 20–30 лет. Чаще всего выявляются диффузные В-крупноклеточные лимфомы, вторая по частоте – лимфома Беркитта [2, 12], реже всего встречаются Т-клеточные лимфомы [18].

Метастазы в аппендикс опухолей других локализаций являются

крайне редкими. В мировой литературе описаны случаи метастазов рака молочной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичников и фаллопиевых труб, рака желудка, а также единичные случаи метастатического поражения при почечноклеточном раке, раке мочевого пузыря, поджелудочной железы. Наиболее часто метастатическое поражение аппендикса встречается при раке молочной железы – 13 случаев, описанных в мировой литературе [40, 51]. В мировой литературе описано 5 случаев метастатического поражения аппендикса при раке желудка [19]. В ряде случаев метастатическое поражение аппендикса было случайной находкой и выявлялось при оперативном лечении основного заболевания или проведении тубовариоэктомий в плане комплексного лечения рака молочной железы. Примерно в 30% случаев поражение червеобразного отростка манифестировало клиникой острого аппендицита [11, 26].

Клиническая картина

Клинические проявления опухолей червеобразного отростка носят переменный и неспецифичный характер. Клиника острого аппендицита сопровождается первичными опухолями аппендикса в более чем 50% случаев, часто являясь интраоперационной находкой. Только в США ежегодно выполняется до 300 тыс. аппендэктомий в связи с клинической картиной острого аппендицита, при этом опухоли червеобразного отростка встречаются в 0,9–1,4% случаев. В группе пациентов с подозрением на абсцесс или флегмону червеобразного отростка частота встречаемости опухолевого поражения возрастает и находится между 5,9 и 12,0% [43]. Причиной развития воспаления является нарушение оттока секрета в связи с обструкцией просвета опухолью, следовательно, данный симптом проявляется чаще при расположении опухоли в теле или основании червеобразного отростка, поскольку расположение опухоли в его верхушке не приводит к нарушению оттока секрета [15].

Накопление муцина в просвете червеобразного отростка может быть

причиной появления неясных абдоминальных болей за счет растяжения висцеральной брюшины. Муцинозные опухоли аппендикса чаще всего являются причиной возникновения псевдомиксомы брюшины (ПМБ). ПМБ – это специфическая разновидность канцероматоза, возникающая вследствие прогрессирующего распространения муцинозной опухоли по поверхности брюшины, которая может протекать бессимптомно и проявляться только на поздних стадиях асцитом и генерализованными абдоминальными болями [4, 8, 23, 42]. Частота ПМБ составляет 0,2 случая на 100 тыс. человек в год и развивается у 20% пациентов с муцинозными новообразованиями червеобразного отростка [9, 38].

Также первичные опухоли червеобразного отростка могут сопровождаться такими общими симптомами, как хроническая железодефицитная анемия, потеря веса, бесплодие, астенический синдром [37].

НЭО червеобразного отростка чаще имеют бессимптомное течение и лишь в 5% манифестируются карциноидным синдромом, который, как правило, связан с наличием метастазов в печени [21]. Для лимфом также характерно наличие общей слабости, лихорадки [13].

Диагностика и стадирование

Основными методами диагностики опухолей червеобразного отростка в настоящее время являются сбор анамнеза, физикальный осмотр, широко используются ультразвуковые методы исследований, компьютерная и магнитно-резонансная томография [15, 17]. Возможно применение ПЭТ-КТ в случаях, когда есть трудности в трактовке результатов КТ или МРТ. Также проведение ПЭТ-КТ с соматостатином позволяет более точно определить наличие метастатических очагов при НЭО червеобразного отростка [15, 29]. Колоноскопия выполняется для оценки поражения и, при расположении опухоли вблизи основания червеобразного отростка, выполнения биопсии, при этом не всегда удается выявить образование червеобразного отростка при отсутствии признаков сдавления

кишки извне или вовлечения в процесс слепой кишки, а также расположении опухоли в верхушке червеобразного отростка [44]. При наличии ПМБ важной для определения стадии и дальнейшей тактики лечения является оценка перитонеального канцероматозного индекса (ПКИ) [4, 32].

Наряду с инструментальными методами важное значение в дифференциальной диагностике опухолей червеобразного отростка имеет лабораторное определение хромогранина А, серотонина, гастрина, NSE в крови и 5-ГИУК в моче. НЭО червеобразного отростка в 10–25% случаев сочетаются с метакронным поражением толстой кишки, поэтому целесообразно назначение анализа на определение уровня РЭА в крови [10, 15, 29].

Однако дифференциальная диагностика изменений в червеобразном отростке из-за схожести рентгенодиагностических картин, вне зависимости от гистологического типа, по-прежнему остается сложной задачей. Окончательный диагноз ставится на основании результатов морфологического исследования операционного материала и иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Принципы стадирования опухолей червеобразного отростка представлены в табл. 2 и 3.

Муцинозные опухоли червеобразного отростка экспрессируют не только *CDX2*, *CK20*, *CK8*, *CK18*, *CK19*, *MUC2* и *DPC4*, которые характерны для опухолей колоректальной локализации, но и *CK7*, который отличает их от данной группы. Также муцинозные аденокарциномы червеобразного отростка экспрессируют *MUC5AC*, как и муцинозные аденокарциномы яичников, желудка и поджелудочной железы [50].

В настоящее время активно развиваются методы диагностики и лечения опухолей с использованием молекулярно-генетических технологий. Известно, что в клетках опухолей возникают соматические мутации в разных генах, приводящие к изменению активности соответствующего белкового продукта. Известно, что определенным мутациям соответ-

Таблица 2

TNM классификация аденокарцином червеобразного отростка (8-е издание, 2018)

	T	N	M
X	Первичная опухоль не может быть оценена	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены	–
0	Нет признаков первичной опухоли	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы	Нет отдаленных метастазов
Is	Карцинома <i>in situ</i> (внутриэпителиальная опухоль или опухоль с инвазией в собственную пластинку слизистой оболочки)		
Is (LAMN)	Муцинозная опухоль низкой степени злокачественности червеобразного отростка, ограниченная червеобразным отростком		
1	Опухоль врастает в подслизистый слой	Метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах	1a: только бесклеточная слизь в брюшной полости 1b: только метастаз в брюшной полости, включая муцинозный эпителий 1c: метастаз за пределами брюшной полости
2	Опухоль врастает в мышечный слой	Метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах	
3	Опухоль врастает в субсерозную основу или брыжейку червеобразного отростка		
4	4a: опухоль прорастает через висцеральную брюшину, включая муцинозную опухоль брюшины, либо бесклеточную слизь на поверхности серозной оболочки червеобразного отростка, либо его брыжейки 4b: опухоль непосредственно врастает в другие органы и структуры		

Таблица 3

Стадирование НЭО червеобразного отростка в соответствии с рекомендациями ENETS (2016) и классификацией UICC/AJCC (8-е издание, 2018)

	Рекомендации ENETS	Классификация UICC/AJCC
T-первичная опухоль x	Не может быть оценена	
0	Нет признаков первичной опухоли	
1	Опухоль ≤ 1 см, инфильтрирующая подслизистый и мышечный слои	
1a		Опухоль ≤ 1 см
1b		Опухоль > 1, но ≤ 2 см
2	Опухоль ≤ 2 см, инфильтрирующая подслизистый, мышечный слои и (или) с минимальной (≤ 3 мм) инфильтрацией субсерозной основы и (или) мезоаппендикса	Опухоль > 2 см, но ≤ 4 см или распространение на слепую кишку
3	Опухоль > 2 см и (или) обширная (> 3 мм) инфильтрация субсерозной основы и (или) мезоаппендикса	Опухоль > 4 см или распространение на подвздошную кишку
4	Опухоль, инфильтрирующая брюшину и (или) другие соседние органы	Опухоль с перфорацией брюшины или инвазией в другие соседние структуры
N – метастазы в регионарные лимфатические узлы Nx	Регионарные лимфатические узлы не оценивались / не могут быть оценены	
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы	
N1	Метастаз (-ы) в локорегионарные лимфатические узлы	
M – отдаленные метастазы Mx	Отдаленные метастазы не оценивались / не могут быть оценены	
M0	Нет отдаленных метастазов	
M1	Есть отдаленный метастаз (-ы)	

ствует своя клиническая картина (генотип-фенотипическая корреляция): агрессивность течения, возникновение вторых первичных опухолей.

По данным разных авторов, частота выявления мутации гена *KRAS* в аденокарциномах червеобразного отростка составляет 55–100% случаев

[33, 49]. Такая разница в показателях может быть обусловлена особенностями выборки пациентов. По результатам исследования, были выявлены мутации в генах *KRAS*, *GNAS* и *TP53*, при этом не наблюдалось потери белков *MSH1* и *MLH2*, а частота выявления *MSI* составила 3% [14].

Данные исследования в дальнейшем могут оказать влияние на определение тактики обследования и лечения пациентов с опухолями червеобразного отростка. Тем не менее следует отметить, что в настоящее время проведение генетического тестирования не является

Таблица 4
Рекомендации по хирургическому лечению (Hatch, 2018)

Объем оперативного лечения	Характеристики опухоли
Апелендэктомия	Аденокарцинома <i>in situ</i> НЭО червеобразного отростка < 1 см и R0
Правосторонняя гемиколэктомия	Инвазивная аденокарцинома Бокаловидноклеточная аденокарцинома НЭО: <ul style="list-style-type: none"> • позитивные края резекции; • > 2 см; • > 3 мм инвазия в мезоаппендикс; • поражение лимфатических узлов; • изолированные метастазы в печень
Циторедуктивные операции	ПКИ < 16 (-22)

обязательным или рекомендованным элементом лечебно-диагностического процесса у больных с муцинозными опухолями низкой и высокой степени злокачественности, с бокаловидноклеточной аденокарциномой и нейроэндокринными новообразованиями [27]. Тогда как вопрос о необходимости генетического тестирования немучинозной аденокарциномы аппендикса для определения тактики лечения остается открытым, что в первую очередь связано с дефицитом доказательной базы.

Принципы лечения

Хирургическое лечение остается основным методом лечения для новообразований червеобразного отростка. Важными исключениями являются лимфомы, распространенные ПМБ (ПКИ более 22), а также нейроэндокринные опухоли и аденокарциномы с множественными отдаленными метастазами. Рекомендации по хирургическому лечению представлены в табл. 4.

Выполнения операции в объеме аппендэктомии достаточно при следующих вариантах опухолей червеобразного отростка: НЭО менее 1 см в диаметре при R0-статусе краев резекции; НЭО размерами 1–2 см при R0-статусе краев резекции, инвазии в мезоаппендикс менее 3 мм; отсутствии поражения регионарных лимфоузлов и изолированного поражения печени; аденокарциноме *in situ* [15, 29, 37]. Хирургическое лечение в объеме правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией является необходимым для большинства злокачественных опухолей червеобразного отростка [25, 37, 41].

При наличии экстрааппендику-

лярного распространения муцина вследствие естественного развития болезни или в результате ятрогенного повреждения червеобразного отростка во время выполнения оперативного вмешательства необходимо рассмотреть вопрос о проведении гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (*англ.* hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC). Выполнение адекватной циторедукции является необходимым условием для проведения HIPEC. Для оценки операбельности состояния используется ПКИ, при его значении выше 16 пациент считается неоперабельным, в некоторых ситуациях значение ПКИ может быть увеличено до 22 баллов [15, 37].

Проведение адьювантной химиотерапии, основанной на 5-фторурациле (5-ФУ), рекомендовано при наличии таких факторов риска, как низкая степень дифференцировки опухоли (особенно наличие Перстневидноклеточного компонента), поражение лимфоузлов, наличие перфорации. Для аппендикулярной муцинозной опухоли низкой степени злокачественности (LAMN) проведение адьювантной химиотерапии в отсутствие факторов риска не рекомендовано [15, 37].

Роль неоадьювантной химиотерапии при LAMN остается спорной. В ряде исследований было показано, что пациенты с ПКИ менее 22, то есть имеющие потенциально резектабельные метастазы по брюшине, не должны на предоперационном этапе получать химиотерапевтическое лечение в связи с уменьшением показателей общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с группой пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение после выполнения циторе-

дуктивной операции [3, 35]. В случае нерезектабельной ПМБ проведение неоадьювантной терапии на основе 5-ФУ позволяет добиться полного или частичного ответа, что позволяет выполнить резекцию оставшихся очагов [6, 24, 31].

Тактика лечения первичных лимфом червеобразного отростка совпадает с общепринятыми схемами лечения лимфом других локализаций. Возможно проведение хирургического вмешательства при клинике острого аппендицита с последующей системной терапией в соответствии с типом лимфомы [2, 12].

Прогноз

Выживаемость при новообразованиях червеобразного отростка зависит от гистологического подтипа опухоли и от стадии процесса. Общая 5-летняя выживаемость для всех стадий муцинозных аденокарцином составляет 59%, а при наличии перстневидноклеточного компонента данный показатель снижается до 25% [30, 36, 43, 45]. При высокодифференцированных аденокарциномах при IV стадии общая 5-летняя выживаемость составляет от 60 до 90%, а расчетная 10-летняя – более 50%, в то время как при низкодифференцированных муцинозных аденокарциномах – 20–40 и 10% соответственно [46]. Наличие ПМБ является отдельным прогностическим фактором. При наличии резектабельной ПМБ при выполнении адекватной циторедукции и последующей HIPEC 5- и 10-летняя выживаемость составляет 72 и 54% соответственно. При этом наличие распространенного канцероматоза брюшины (ПКИ выше 22) резко снижает 5-летнюю выживаемость до 10% [15, 38].

По результатам исследования Yozu и др., 5- и 10-летняя выживаемость для пациентов с высоко-, умеренно- и низкодифференцированными бокаловидноклеточными аденокарциномами составила 82 и 78%, 55 и 33%, 22 и 4% соответственно [48].

При НЭО червеобразного отростка 5-летняя выживаемость пациентов достигает 100% при отсутствии метастазов в лимфатические узлы и 85–100% – при наличии метастазов в лимфатические узлы, но при отсут-

ствии отдаленных метастазов. При наличии отдаленных метастазов показатель общей 5-летней выживаемости составляет 12–28% [16, 29, 43, 47].

При первичных лимфомах червеобразного отростка 5-летняя выживаемость составляет 67%. Для В-крупноклеточной лимфомы данный показатель составил 63%, для фолликулярной лимфомы – 83%, для лимфомы Беркитта – 72% [2].

Заключение

Опухоли червеобразного отростка представляют собой гетерогенную группу новообразований, тактика лечения и прогноз которых зависит как от гистологического типа, так и от стадии заболевания. В последние годы выработаны более четкие алгоритмы по лечению данной группы пациентов в зависимости не только от гистологического типа опухоли, но и подтипа, что позволяет выполнить менее травматичные операции при сохранении их радикальности. Также за последние годы определены более четкие критерии для проведения HIPEC, что позволяет достигнуть более высокого результата лечения.

В настоящее время вопрос о необходимости генетического тестирования немутационной аденокарциномы аппендикса для определения тактики лечения остается открытым, что в первую очередь связано с дефицитом доказательной базы. Также спорным остается проведение адьювантной химиотерапии при некоторых подтипах опухолей.

Список литературы

- Asare E. A. и др. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base // *Cancer*. 2016. Т. 122. N2. С. 213–221.
- Ayub A. и др. Primary appendiceal lymphoma: clinical characteristics and outcomes of 116 patients // *J. Surg. Res.* 2017. Т. 207. С. 174–180.
- Baratti D. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010. Т. 2. N1. С. 36.
- Bartlett D. J. и др. Mucinous appendiceal neoplasms: classification, imaging, and HIPEC // *Abdom. Radiol.* 2019. Т. 44. N5.
- Benedix F. и др. Primary appendiceal carcinoma – Epidemiology, surgery and survival: Results of a German multi-center study // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010. Т. 36. N8. С. 763–771.
- Bijelic L. и др. Systemic chemotherapy prior to cytoreductive surgery and HIPEC for carcinomatosis

from appendix cancer: Impact on perioperative outcomes and short-term survival // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012. Т. 2012.

- Burney R. E., Goldenberg I. S. Acute Appendicitis Secondary to Metastatic Carcinoma of the Breast // *Arch. Surg.* 1974. Т. 108. N6. С. 872–875.
- Carr N. J. и др. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia // *Am. J. Surg. Pathol.* 2016. Т. 40. N1.
- Carr N. J. и др. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. // *Histopathology*. 2017. Т. 71. С. 847–858.
- Connor S. J., Hanna G. B., Frizelle F. A. Appendiceal tumors // *Integr. Cancer Manag. Surgery, Med. Oncol. Radiat. Oncol.* 1997. Т. 41. N1. С. 75–80.
- Ende D. A., Robinson G., Moulton J. Metastasis-induced perforated appendicitis: an acute abdomen of rare aetiology // *Aust N Z J Surg.* 1995. Т. 65. N1. С. 62–63.
- García-Norzagaray JC, López JA. Primary lymphoma of the appendix: A case report and review of the literature // *Rev. Gastroenterol. México*. 2018. Т. 84. N2. С. 254–257.
- Guo J. и др. Primary appendiceal lymphoma presenting as suspected perforated acute appendicitis: Clinical, sonography and CT findings with pathologic correlation // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014. Т. 7. N10. С. 7068–7071.
- Hara K. и др. A mutation spectrum that includes GNAS, KRAS and TP53 may be shared by mucinous neoplasms of the appendix // *Pathol.-Res. Pract.* 2015. Т. 211. N9. С. 657–664.
- Hatch Q. M., Gilbert E. W. Appendiceal Neoplasms // *Clin. Colon Rectal Surg.* 2018. Т. 31. N5.
- Hsu C. и др. Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: Importance of histologic subtype // *J. Surg. Oncol.* 2013. Т. 107. N2. С. 136–143.
- Kelly K. J. Management of Appendix Cancer // *Clin. Colon Rectal Surg.* 2015. Т. 28. N4. С. 247–255.
- Kitamura Y., Ohta T., Terada T. Primary T-cell non-Hodgkin's malignant lymphoma of the appendix // *Pathol. Int.* 2000. Т. 50. N4. С. 313–317.
- Lin C. Y. и др. Recurrent gastric adenocarcinoma presenting as acute appendicitis: a case report // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2005. Т. 59. N147. С. 89–91.
- Marmor S. и др. The Rise in Appendiceal Cancer Incidence: 2000–2009 // *J. Gastrointest. Surg.* 2015. Т. 19. N4. С. 743–750.
- McConnell Y. J. и др. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an emerging treatment option for advanced goblet cell tumors of the appendix. // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Т. 21. N6. С. 1975–82.
- McCusker M. E. и др. Primary malignant neoplasms of the appendix: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973–1998 // *Cancer*. 2002. Т. 94. N12. С. 3307–3312.
- Michelle D Reid и др. Adenocarcinoma ex-goblet cell carcinoid (appendiceal-type crypt cell adenocarcinoma) is a morphologically distinct entity with highly aggressive behavior and frequent association with peritoneal/intra-abdominal dissemination: an analysis of 77 cases // *Mod Pathol.* 2016. Т. 29. N10. С. 1243–1253.
- Milovanov V. и др. Extensive surgical history prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is associated with poor survival outcomes in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015. Т. 41. N7. С. 881–885.
- Misdraji J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. // *Mod. Pathol.* 2015. Т. 28 Suppl 1. N s1. С. S67–79.
- Nabi H., Kozman D. Acute Appendicitis Secondary To Metastasis From Previously Undiagnosed Small Cell Lung Carcinoma // 2014. Т. 4. N2.
- Nagtegaal I. D., Klimstra D. S., Washington M. K. Tumors of the appendix. In: WHO Classification of Tumors Editorial Board. Digestive Tumours. Lyon (France): IARC2019; 135–155.
- Noguchi R. и др. Molecular profiles of high-grade and low-grade pseudomyxoma peritonei // *Cancer Med.* 2015. С. n/a-n/a.
- O'Connor J. и др. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix

(Excluding Goblet Cell Carcinomas) // *Neuroendocrinology*. 2016. Т. 103. N2. С. 144–152.

- O'Donnell M. E. и др. Malignant neoplasms of the appendix // *Int. J. Colorectal Dis.* 2007. Т. 22. N10. С. 1239–1248.
- Pelz J. O. W. и др. Evaluation of Best Supportive Care and Systemic Chemotherapy as Treatment Stratified according to the retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin // *BMC Cancer*. 2010. Т. 10. N1. С. 689.
- Polanco P. M. и др. Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Patients with High-Grade, High-Volume Disseminated Mucinous Appendiceal Neoplasms // *Ann. Surg. Oncol.* 2016. Т. 23. N2. С. 382–390.
- Raghav K. P. S. и др. Impact of Molecular Alterations and Targeted Therapy in Appendiceal Adenocarcinomas // *Oncologist*. 2013. Т. 18. N12. С. 1270–1277.
- S Radha, Tameem Afroz G. S. Primary marginal zone B lymphoma of the appendix // *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2008. Т. 51. С. 392–394.
- Shaib W. L. и др. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Following Cytoreductive Surgery Improves Outcome in Patients With Primary Appendiceal Mucinous Adenocarcinoma: A Pooled Analysis From Three Tertiary Care Centers // *Oncologist*. 2015a. Т. 20. N8. С. 907–914.
- Shaib W. L. и др. Incidence and Survival of Appendiceal Mucinous Neoplasms A SEER Analysis // *Am. J. Clin. Oncol.* 2015b. Т. 00. N00. С. 1–5.
- Shaib W. L. и др. Appendiceal Mucinous Neoplasms: Diagnosis and Management // *Oncologist*. 2017. Т. 22. N1. С. 1107–1116.
- Smeenk R. M. и др. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008. Т. 34. N2. С. 196–201.
- Stancu M. и др. Genetic Alterations in Goblet Cell Carcinoids of the Vermiform Appendix and Comparison with Gastrointestinal Carcinoid Tumors // *Mod. Pathol.* 2003. Т. 16. N12. С. 1189–1198.
- Tahara R. K. и др. Acute appendicitis secondary to metastatic carcinoma of the breast: Case report and review of the literature // *Cancer Treat. Commun.* 2015. Т. 4. С. 41–45.
- Tang L. H. Epithelial neoplasms of the appendix // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010. Т. 134. N11. С. 1612–1620.
- Tărcoveanu E. и др. Appendicular Mucosele: Possibilities and Limits of Laparoscopy. Brief Series and Review of the Literature. // *Chirurgia (Bucur)*. 2015. Т. 110. N6. С. 530–7.
- Teixeira F. J. R. и др. Acute appendicitis, inflammatory appendiceal mass and the risk of a hidden malignant tumor: A systematic review of the literature // *World J. Emerg. Surg.* 2017. Т. 12. N1.
- Trivedi A. N., Levine E. A., Mishra G. Adenocarcinoma of the appendix is rarely detected by colonoscopy // *J. Gastrointest. Surg.* 2009. Т. 13. N4. С. 668–675.
- Turaga K. K., Pappas S. G., Gamblin T. C. Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Т. 19. N5. С. 1379–1385.
- Valasek M. A., Pai R. K. An Update on the Diagnosis, Grading, and Staging of Appendiceal Mucinous Neoplasms // *Adv. Anat. Pathol.* 2018. Т. 25. N1.
- Yao J. C. и др. 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. Т. 26. N18. С. 3063–3072.
- Yozu M. и др. Histologic and Outcome Study Supports Reclassifying Adenocarcinomas, and Grading and Staging Similarly to Colonic Adenocarcinomas // *Am. J. Surg. Pathol.* 2018. Т. 42. N7. С. 898–910.
- Zauber P. и др. K-ras gene mutations are invariably present in low-grade mucinous tumors of the vermiform appendix // *Scand. J. Gastroenterol.* 2011. Т. 46. N7–8. С. 869–874.
- Абдуллаев А. Г. и др. Иммуногистохимическая диагностика первичных и метастатических новообразований брюшины // *Онкогинекология*. 2014. № 3. С. 55–63.
- Вишневская Я. В. и др. Особенности метастазирования долькового инфильтративного рака молочной железы, гистологическая и иммуногистохимическая характеристика // *Маммология*. 2006. Т. 1. С. 71–76.

Для цитирования: Чубакова Г. В., Поликарпова С. Б., Козлов Н. А. Опухоли червеобразного отростка: современные представления об особенностях клинического течения, диагностики, лечения и прогнозе (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (29): 48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-48-53>.

For citation: Chubakova G. V., Polikarpova S. B., Kozlov N. A. Tumors of appendix: modern understanding about features of clinical course, diagnosis, treatment and prognosis (literature review). Medical alphabet. 2020; (29):48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-48-53>.



Особенности клинического течения, морфологической диагностики и факторы прогноза нейроэндокринных новообразований редких локализаций

Д. В. Аббасова, аспирант кафедры онкологии¹

С. Б. Поликарпова, д.м.н., проф. кафедры онкологии¹

Н. А. Козлов, к.м.н., врач-патологоанатом отделения патологической анатомии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей²

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1 (химиотерапевтическое)²

В. Ю. Кирсанов, к.м.н., зав. учебной частью кафедры онкологии¹

В. В. Селиванова, аспирант кафедры онкологии¹

И. П. Коваленко, к.м.н., н.с. хирургического отделения № 2²

¹Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Features of clinical course, morphological diagnosis and prognosis factors for neuroendocrine neoplasms of rare localizations

D. V. Abbasova, S. B. Polikarpova, N. A. Kozlov, V. Yu. Kirsanov, V. V. Selivanova, I. P. Kovalenko

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 настоящее время хорошо изучены и наиболее распространены нейроэндокринные новообразования (НЭН) гастроэнтеропанкреатической и бронхолегочной систем, доля которых составляет 73 и 25% случаев соответственно. Оставшиеся 2% случаев приходятся на НЭН более редких локализаций, статистический учет которых ввиду редкости затруднен, а клинические случаи представлены эпизодическими описаниями единичных наблюдений. К таким опухолям относятся НЭН предстательной железы от 0,5 до 1,0%, НЭН яичников 0,5%, НЭН молочной железы от 0,3 до 0,5%, НЭН почки (фактически лишены статистических данных), мочевого пузыря 0,48–1,00%. В ретроспективное исследование было включено 92 больных НЭН редких локализаций, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 1990 по 2019 год. В настоящее время нет общепринятых методов лечения данной группы пациентов ввиду редкости патологии и оно проводится согласно НЭН других локализаций. НЭН редких локализаций имеют высокие показатели выживаемости (период наблюдения составлял от месяца до 14 лет), как общей, так и без прогрессирования, и требуют длительного контроля и наблюдения. На момент оценки отдаленных результатов умерли от прогрессирования 20 (21,8%) пациентов, выбыли из-под наблюдения – 12 (13,1%). Остальные на дату последнего контроля живы.

Ключевые слова: нейроэндокринный опухоль редких локализаций, нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринные новообразования женской репродуктивной системы, нейроэндокринные новообразования печени.

Summary

Currently, neuroendocrine neoplasms (NENs) of the gastroenteropancreatic and bronchopulmonary systems are well studied and the most common, the share of which is 73 and 25% of cases, respectively. The remaining 2% of cases are attributed to NEN of more rare localizations, the static registration of which is difficult due to their rarity, and clinical cases are presented by episodic descriptions of single observations. Such tumors include NEN of the prostate gland from 0.5 to 1.0%, NEN of ovaries 0.5%, NEN of the mammary gland from 0.3 to 0.5%, NEN of the kidney (practically devoid of static data), bladder 0.48–1.00%. The retrospective study included 92 patients with NEN of rare localizations who were examined and treated of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 1990 to 2019. Currently, there are no generally accepted methods of treatment for this group of patients due to the rarity of the pathology, and it is carried out according to the NEN of other localizations. NEN of rare localizations have high survival rates (the observation period was from a month to 14 years), both general and without progression and require long-term monitoring and observation. At the time of assessment of long-term results, 20 (21.8%) patients died of progression, 12 (13.1%) patients dropped out of observation. The rest were alive at the date of the last control.

Key words: neuroendocrine tumors of rare localizations, neuroendocrine neoplasms, neuroendocrine neoplasms of the female reproductive system, neuroendocrine neoplasms of the liver.

Введение

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) – это гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые могут развиваться в различных органах и тканях из клеток диффузной эндокринной системы. НЭН имеют сходные морфологические характеристики, а клиническая картина может сопровождаться развитием специфических гиперфункциональных синдромов.

НЭН отличаются большим клинико-морфологическим разнообразием и редкостью. Ввиду того что в России нет отдельного национального регистра НЭН, они включаются в общую статистику злокачественных новообразований в зависимости от органной принадлежности, в связи с чем мало данных о заболеваемости и смертности именно от этой группы опухолей.

Согласно последним классификациям ВОЗ (WHO, 2010 и 2019), в терминологию данного типа новообразований внесен ряд существенных изменений. НЭН, обладающие высокой степенью дифференцировки и низкой митотической активностью (ранее карциноид и атипичный карциноид), обозначаются как «нейроэндокринная опухоль» (neuroendocrine tumor, NET) и имеют гистологическую гра-

Таблица 1
Частота встречаемости НЭН редких локализаций (по данным НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина)

Локализация НЭН	Период	Общее число ЗНО за период наблюдения	Частота НЭН – абс. значение (%)	Мировой показатель
Почка	1992–2015 (23 года)	12013	9 (0,07%)	Нет данных
Мочевой пузырь	1999–2015 (16 лет)	5720	3 (0,05%)	0,48%
Предстательная железа	2008–2014 (6 лет)	2545	6 (0,20%)	0,50–1,00%
Молочная железа	2003–2016 (13 лет)	28986	9 (0,03%)	0,30%
Яичники	1990–2018 (28 лет)	31786	13 (0,04%)	0,50%
Шейка матки	2000–2018 (18 лет)	3149	14 (0,44%)	1,00%
Эндометрий	1990–2010 (20 лет)	8358	5 (0,05%)	Нет данных
Печень	2001–2018 (17 лет)	4832	13 (0,26%)	Нет данных

дацию G1–G3. Ранее используемый термин «карциноид» в настоящее время используется исключительно в контексте карциноидного синдрома. Для обозначения низкодифференцированных НЭН высокой степени злокачественности (G3) используют термин «нейроэндокринный рак» (neuroendocrine carcinoma, NEC), к ним относится мелкоклеточный рак (МКР, SCNEC) и крупноклеточный нейроэндокринный рак (ККНЭР, LCNEC). Для всей группы, вне зависимости от степени дифференцировки, предложен термин «нейроэндокринное новообразование» (neuroendocrine neoplasm, NEN) [1, 2].

В настоящее время хорошо изучены и наиболее распространены НЭН гастроэнтеропанкреатической и бронхолегочной систем, доля которых составляет 73 и 25 % случаев соответственно. Оставшиеся 2 % случаев приходятся на НЭН более редких локализаций, статический учет которых ввиду редкости затруднен, а клинические случаи представлены эпизодическими описаниями единичных наблюдений. К таким опухолям относятся НЭН предстательной железы (от 0,5 до 1,0%) [3], НЭН яичников (0,5%) [4], НЭН молочной железы (0,3–0,5%) [5], мочевого пузыря (0,48–1,00%) [6]. НЭН почки и печени фактически лишены статических данных [7, 8]

Прямым следствием столь высокой редкости НЭН вышеуказанных локализаций явилось отсутствие объективной возможности определить пороговые значения митотического и пролиферативного (Ki-67) индексов, ранее показавших независимую роль при оценке прогноза гастроэнтеро-

панкреатических и бронхолегочных НЭН [1, 2]. Немаловажной проблемой практической онкологии является отсутствие единой тактики ведения пациентов с множественными метастазами НЭН без выявленного первичного очага. Трудности выявления первичной локализации метастатических НЭН не в последнюю очередь обусловлены ограниченными возможностями лабораторных методов диагностики и отсутствием органоспецифических молекулярных маркеров НЭН редких локализаций.

Ввиду редкости данной группы опухолей и отсутствия достаточного количества данных на сегодняшний день не существует единого алгоритма диагностики и лечения пациентов с НЭН редких локализаций. Как правило, в подобных случаях за основу берется тактика лечения больных с более частыми карциномами той же локализации в сочетании с ведением НЭН пищеварительной или дыхательной систем.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация методов диагностики и лечения больных НЭН редких локализаций, основанная на ретроспективном анализе клинико-морфологических факторов данной группы новообразований.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 92 больных НЭН редких локализаций, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 1990 по 2019 год (табл. 1).

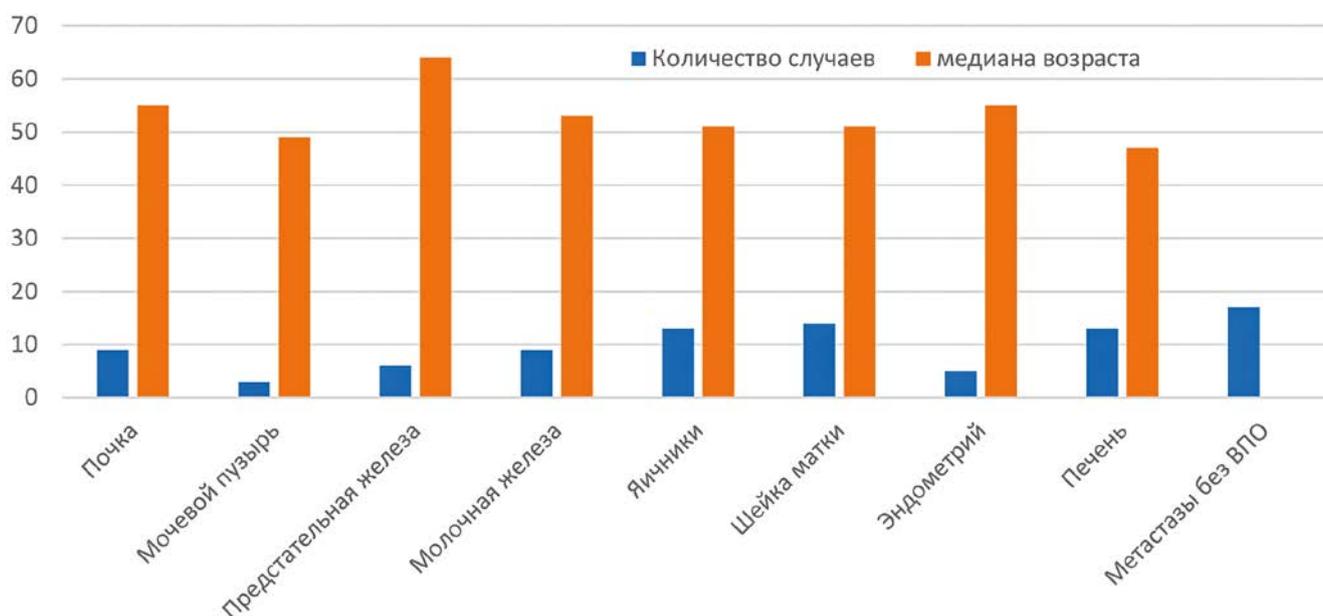
В исследование вошли 27 (29,2%) мужчин и 65 (70,8%) женщин. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 51,9 года (от 33 до 64 лет, медиана 53 года). На момент постановки диагноза отдаленные метастазы отмечены у 51,7% ($n = 47$) больных. Метастазы НЭН преимущественно локализовались в печени (66,3%), забрюшинных и периферических лимфоузлах (12,8%), по брюшине, в том числе с поражением большого сальника (8,5%).

Во всех случаях были выполнены пересмотр архивных гистологических препаратов и реклассификация НЭН в соответствии с критериями ВОЗ (WHO, 2010 и 2019) [8]. Для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки опухоли во всех случаях было выполнено иммуногистохимическое исследование. В дальнейший анализ были включены только те случаи НЭН, где отсутствовала иммуногистохимическая экспрессия маркеров желудочно-кишечной (CDX-2, SATB 2, Cadherin-17), панкреатической (PAX-8, ISL1, PDX-1) и легочной дифференцировки (TTF-1).

Индекс пролиферативной активности опухолей устанавливался на основании оценки ядерной экспрессии Ki-67 (моноклональные антитела к MIB-1, Dako). Индекс Ki-67 оценивался по стандартной методике, ранее валидированной для НЭН легочной и гастроэнтеропанкреатической локализации.

Во всех случаях окончательное заключение о линии дифференцировки опухоли (нейроэндокринная, смешанная), ее биологическом потенциале (G1, G2, G3) и органной

Распределение групп пациентов в зависимости от возраста (медиана) и анатомической локализации первичной опухоли



принадлежности (исключение метастатического поражения) было основано на сочетании гистологического и иммуногистохимического исследований с результатами клинко-радиологического обследования пациента.

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) и SAS 11.0 (SAS, США). Deskриптивные статистики приведены как частоты для качественных признаков и как среднее и ошибка среднего для количественных. Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий χ -квадрат; для малых выборок – точный критерий Фишера. Кривые выживаемости анализировались методом Каплана–Мейера, их сравнение производилось методом og-rank. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты исследования

Нейроэндокринные новообразования почки. Частота встречаемости почечных НЭН составила 0,07% (9 первичных случаев из 12013 опухолей почки). Средний возраст пациентов (4 женщины и 5 мужчин) – 51 год (от 40 до 63 лет, медиана 55 лет). НЭН были представлены главным образом высококодифференцированными опухолями (7 пациентов – 77,8%), мелкокле-

точный и крупноклеточный нейроэндокринный рак составили 2 (11,1%) наблюдения. На момент обращения все пациенты с НЭО и ККНЭР почки имели локализованную форму заболевания (I–III стадии). У пациента с мелкокле-точным раком диагностирован диссеминированный процесс: метастазы локализовались в костях и лимфоузлах средостения. У пациентов с I стадией заболевания ($n = 4$) средний размер опухоли составил 5 см (от 4 до 6 см), индекс Ki-67 – 2–3%. При II и III (44,4%) стадиях заболевания средний размер опухоли составил 10 см (от 8 до 12 см), индекс Ki-67 – от 2 до 15% (медиана 8%). У всех пациентов вне зависимости от стадии и морфологической формы НЭН отсутствовали клинические проявления заболевания, а опухоль была выявлена случайно при плановом обследовании. Карциноидный синдром на момент обращения отсутствовал во всех случаях. У одного пациента НЭН развилась в подковообразной почке.

Вне зависимости от стадии заболевания, на первом этапе 8 (88,9%) пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение, в одном случае выполнена циторедуктивная операция с резекцией более 70% объема опухолевой массы. Комбинированное лечение проведено 1 (11,1%) пациенту.

Период наблюдения пациентов с НЭО (I–III стадиями) составил 1–13 лет. Прогрессирование заболе-

вание отмечено в 4 (49,8%) случаях. Локальный рецидив диагностирован у 3 (33,2%) пациентов, метастазы (преимущественно в печени) – у 4 (49,8%) пациентов. Кроме того, отмечалось метастатическое поражение забрюшинных и средостенных лимфатических узлов, а также мягких тканей.

У пациента с мелкокле-точным раком и IV стадией заболевания после циторедуктивной операции и химиотерапии препаратами платины с этопозидом при сроке наблюдения 56,2 месяца не отмечено признаков прогрессирования заболевания.

Среди больных высококодифференцированными опухолями с индексом Ki-67, равным 2–3%, общая выживаемость превысила 13-летний порог, в группе с индексом Ki-67, равным 8–15%, общая выживаемость была не менее 9 лет. У больных нейроэндокринными карциномами высокой степени злокачественности (индекс Ki-67 в диапазоне 37–60%) продолжительность жизни составляла 24 и 56 месяцев.

Нейроэндокринные новообразования мочевого пузыря составили 0,05% (3 наблюдения из 5720 случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря): двое мужчин 60 и 55 лет и одна женщина 33 лет. Во всех случаях опухоль была представлена мелкокле-точным раком. В клинической картине отмечались симптомы общей интоксикации, боли в животе

и примесь крови в моче. Карциноидный синдром отсутствовал. В одном из случаев опухоль достигала 15 см в диаметре, занимала всю полость мочевого пузыря с формированием конгломерата увеличенных парааортальных лимфатических узлов до 8 см. По гистологическому строению и пролиферативной активности (индекс Ki-67: 70–85%) МКР не отличался от легочного аналога. Все наблюдения данной группы не имели периода наблюдения, отдаленные результаты не получены.

Нейроэндокринные новообразования предстательной железы выявлены в 0,2% наблюдений (6 первичных опухолей из 2545 случаев злокачественных новообразований предстательной железы). Большую часть наблюдений составлял МКР ($n = 5$) – 83,0%, у одного пациента был выявлен ККНЭР (17,0%). Средний возраст пациентов составил 65 лет (от 58 до 76 лет, медиана 64 года). В настоящее исследование вошло три пациента, один из которых получил специальное лечение. На момент обращения двое из трех пациентов имели диссеминированную форму заболевания, один – местнораспространенную форму (III стадию). У диссеминированных больных отмечалось метастатическое поражение костного мозга, печени, тазовых и забрюшинных лимфоузлов. У всех пациентов отмечались признаки общей интоксикации (слабость, потеря в весе), у двоих присутствовал болевой синдром с затруднением мочеиспускания. Карциноидный синдром отсутствовал. В ходе иммуногистохимического исследования было установлено, что экспрессия простат-специфического антигена в НЭН предстательной железы отсутствовала в 100% случаев, а экспрессия рецепторов андрогенов отмечалась лишь в 20% наблюдений.

МКР предстательной железы демонстрировал крайне агрессивное течение. Период наблюдения пациентов с IV стадией заболевания не превышал 3,5 месяца до смерти. У пациента с III стадией заболевания после проведенного комплексного лечения с полным ответом прогрессирование наступило через 7 месяцев (метастазы в костях и стенке желудка). Общая

продолжительность жизни не превысила 12 месяцев, пациент умер от прогрессирования заболевания.

Частота встречаемости *нейроэндокринных новообразований молочной железы* составила 0,03% (9 первичных опухолей из 28986 случаев злокачественных новообразований молочной железы). Средний возраст пациентов составил 52,4 года (от 34 до 67 лет, медиана 53 года). НЭО были выявлены у 8 (88,9%) пациентов; у 1 (11,1%) пациентки выявлен смешанный рак, включающий инвазивный протоковый рак и НЭО. Распределение по стадиям представлено следующим образом: I стадия заболевания отмечена у 2 (22,2%) пациентов, III стадия – у 4 (44,4%) и IV стадия – у 3 (33,3%) больных. Наибольшее количество пациенток находилось в менопаузе – 7 (77,7%) случаев. Самое распространенное клиническое проявление на момент обращения – самостоятельно пальпируемая опухоль – 8 (88,9%) пациенток. На момент обращения клинически размер опухолевого узла у всех пациентов варьировал от 0,8 до 6,0 см (в среднем 3,2 см). Карциноидный синдром присутствовал у 1 (11,1%) пациентки с III стадией заболевания в виде кризового повышения артериального давления.

С учетом отсутствия пороговых значений индекса пролиферации для данной группы опухолей, было отмечено, что среди НЭО молочной железы индекс Ki-67 варьировал от 1 до 50%. Гиперэкспрессия HER2/neu отсутствовала в 100% случаев, при этом была отмечена экспрессия ER (75,0%) и PR (50,0%). Нам не удалось обнаружить зависимости между размерами первичной опухоли, стадией заболевания и индексом пролиферации.

Все пациентки (9 случаев) получали комбинированное или комплексное лечение согласно клиническим и морфологическим свойствам опухолей. Вне зависимости от стадии и морфологической формы, 8 (88,9%) пациенткам проведено радикальное хирургическое лечение. Среди них 6 (66,7%) пациенток с I и III стадией заболевания, 1 (11,1%) пациентка с IV стадией. Радикальная мастэктомия или резекции молочной железы с ре-

гионарной лимфодиссекцией выполнены 7 (77,7%) пациенткам и 1 (11,1%) больной выполнена циторедуктивная операция с резекцией более 70% объема опухолевой массы. Только 1 (11,1%) пациентке с диссеминированной формой заболевания (множественные метастазы в кости и регионарные лимфатические узлы) хирургическое лечение не проводилось.

Общая 2-летняя выживаемость больных НЭО молочной железы составила 100%, 3-летняя – 75,0%, 5-летняя – 25,0%. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 62,5%.

Нейроэндокринные новообразования яичников выявлены в 0,04% наблюдений (13 первичных опухолей из 31786 случаев злокачественных новообразований яичников). Наибольшая группа была представлена карциноидами – 9 (64,2%) пациентов. У 4 (30,8%) больных был выявлен МКР. Клиническая картина зависела от биологического потенциала опухоли.

Карциноиды. Средний возраст пациентов составил 50 лет (от 34 лет до 62 лет, медиана 51 год). На момент обращения 3 (33,3%) пациентки имели сохраненную фертильность, 4 (44,4%) пациентки находились в менопаузе более 5 лет. Клинические симптомы проявлялись в виде жалоб на боли в животе – 4 (44,4%) пациента, наличия пальпируемой опухоли – 1 (11,1%) пациент и симптомов общей интоксикации – 1 (11,1%) пациент. Частота встречаемости карциноидного синдрома (приливы крови к лицу) составила 22,2% ($n = 2$). Распределение по стадиям представлено следующим образом: I стадия заболевания – 4 (44,4%) пациента, II стадия – 1 (11,1%) пациент, IV стадия – 3 (44,4%) больных. У всех пациентов с IV стадией диагностированы множественные метастазы в печени, в том числе у двух больных – канцероматоз брюшины. В двух случаях отмечалось повышение серотонина (1511–2169 нг/мл) и хромогранина А (2897–6195 нг/мл) в сыворотке крови. При иммуногистохимическом исследовании ни в одном из случаев НЭН яичников не была выявлена экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона.

Все пациенты с карциноидами яичников I–II стадии заболевания после радикального хирургического или комбинированного лечения живы без признаков прогрессирования за период наблюдения от года до 18 лет. За период наблюдения от 7,7 до 19,6 месяца среди пациентов с IV стадией заболевания после комбинированного лечения двое умерли от прогрессирования заболевания через 7,7 и 8,5 месяца, два пациента после окончания лечения живы без прогрессирования при периоде наблюдения 12,5–19,5 месяца.

Мелкоклеточный рак. Возраст пациентов варьировал от 30 до 70 лет (средний возраст 51 год, медиана 42 года). На момент обращения две пациентки имели сохраненную фертильность, а двое других находились в менопаузе более 5 лет. У трех пациентов отмечена IV стадия и у одного – III стадия заболевания. Метастазы локализовались в печени, подвздошных и паховых лимфатических узлах. Клинические проявления болезни выражались в виде симптомов общей интоксикации и жалоб на боли в животе. Размер первичной опухоли варьировал от 6 до 8 см (в среднем – 6,7 см). Проявления карциноидного синдрома не были отмечены ни в одном случае, однако у одного пациента отмечалось повышение серотонина сыворотки крови до 3965,8 нг/мл и хромогранина А до 5370,2 нг/мл.

Все пациенты с IV стадией заболевания умерли от прогрессирования: средняя продолжительность жизни составила 9,5 месяца (медиана 8,3 месяца). Единственный пациент с III стадией заболевания после комбинированного лечения жив без признаков прогрессирования (период наблюдения – 4 года).

Доля *нейроэндокринных новообразований шейки матки* составила 0,44% (14 первичных опухолей из 3149 случаев злокачественных новообразований шейки матки). Наибольшая группа была представлена МКР (6 случаев – 42,8%), у 3 (21,4%) пациенток был выявлен ККНЭР, у 2 (14,3%) пациенток – НЭО; 2 (14,3%) оставшихся пациентки имели смешанную форму рака, включающую пло-

скоклеточный и нейроэндокринный рак. Средний возраст больных составил 45,7 года (от 22 до 71 лет, медиана 51 год). Вне зависимости от гистологического типа и стадии заболевания, на момент обращения 6 (42,9%) пациенток не имели клинических проявлений болезни, у 4 (28,5%) пациенток отмечались кровянистые выделения из половых путей вне менструального цикла, у 4 (28,5%) больных присутствовали симптомы общей интоксикации (общая слабость и снижение веса). Карциноидный синдром на момент обращения отсутствовал у всех пациентов. При диссеминированных формах заболевания метастазы в двух случаях локализовались в головном мозге, печени, забрюшинных и регионарных лимфатических узлах, в одном случае был выявлен метастаз в молочной железе. Среди низкодифференцированных форм НЭН индекс Ki-67 варьировал от 50 до 90%, при НЭО – 10–12%, в нейроэндокринном компоненте смешанного рака индекс пролиферации достигал 97%.

Все пациенты, вошедшие в исследование (14 случаев), получали комбинированные методы лечения в зависимости от морфологии опухоли, степени распространенности опухолевого процесса и секретирующей активности опухоли.

Период наблюдения пациентов с ККНЭР и МКР шейки матки составил от 1,0–6,0 года, пациентов с НЭО – 2,5 и 7,0 года. Нам не удалось оценить показатели выживаемости среди наиболее многочисленной группы пациентов (мелкоклеточный рак) в связи с тем, что имеющиеся результаты носили довольно неоднозначный характер. С учетом малого количества клинических наблюдений, также не представилось возможным прийти к общему выводу о тактике лечения данной группы больных.

Доля *нейроэндокринных новообразований эндометрия* составила 0,05% (5 первичных опухолей из 8358 случаев злокачественных новообразований эндометрия): НЭО и МКР – по 2 (40%) наблюдения и один (20%) случай смешанного НЭН тела матки (НЭО в сочетании с эндометриоидной аденокарциномой). Средний возраст пациентов составил 54,8 года

(от 44 до 63 лет, медиана 55 лет), 3 пациентки находились в менопаузе более 5 лет. Локализованная форма заболевания (I–III стадии) наблюдалась у 4 (80%) пациентов, диссеминированная – у 1 (20%) больной. Вне зависимости от стадии заболевания и морфологического типа опухоли все пациентки на момент обращения предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей, у 2 (40%) были отмечены симптомы общей интоксикации (III и IV стадия заболевания) и у одной больной – боли в животе. При диссеминированной форме заболевания (мелкоклеточный рак) метастазы локализовались в паховых и регионарных лимфатических узлах, а размер первичной опухоли достигал 18 см. Карциноидный синдром и повышение специфических биохимических маркеров в сыворотке крови не были выявлены ни в одном случае. Индекс пролиферации НЭО составлял 7–9%, МКР – 55–70%, при смешанной форме – 12% (нейроэндокринный компонент). Экспрессия рецепторов эстрогена отмечалась только в 20% наблюдений.

Пациентам с I–II стадиями НЭО было проведено только радикальное хирургическое лечение. Пациентка со смешанной опухолью (НЭО и аденокарцинома) и III стадией заболевания получала комбинированное лечение (радикальное хирургическое лечение и адъювантную химиотерапию фторофуrom).

Период наблюдения пациентов с НЭО и I, II и III стадиями составил 14, 22 и 7 лет соответственно. На момент последнего контроля все пациенты живы, у двоих (пациенты со II и III стадией) прогрессирование наступило через 16 лет и 12 месяцев соответственно. Пациент с мелкоклеточным раком и IV стадией заболевания умер в течение 2 месяцев, лечение не проводилось.

Нейроэндокринные новообразования печени выявлены в 0,27% наблюдений (13 первичных опухолей из 4832 случаев первичных злокачественных новообразований печени). Все новообразования были представлены исключительно НЭО. Данная группа включала 6 (46,2%) женщин и 7 (53,9%) мужчин. Средний воз-

раст пациентов составил 48,4 года (от 25 до 67 лет, медиана 47 лет). Все пациенты на момент обращения имели изолированное поражение печени, у 1 (7,7%) больного было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов ворот печени. Во всех случаях отмечались множественные узловые образования в обеих долях печени. Вопрос о стадии заболевания остается открытым, данный факт можно расценить как IV стадию или же мультицентричный рост. Симптоматика выражалась в виде наличия боли в правом подреберье у 7 (53,9%) пациентов, симптомов общей интоксикации – в 12 (92,4%) случаях, желтухи – у 1 (7,7%) больного, тогда как в 2 (15,4%) наблюдениях симптоматика отсутствовала, а опухолевое поражение печени было случайной находкой. У 4 (30,8%) пациентов отмечалось наличие одного наибольшего опухолевого узла в правой доле печени на фоне множественных мелких очагов. Размер опухоли варьировал от 6 до 13 см (в среднем 9 см), индекс Ki-67 – от 2 до 15%.

Повышение серотонина и хромогранина А в сыворотке крови отмечено в 61,1% ($n = 8$) наблюдений и сопровождалось проявлениями карциноидного синдрома (приливы, диарея и тахикардия). Уровень серотонина варьировал от 220 до 948 нг/мл, хромогранин А – от 101 до 2119 нг/мл, в одном случае отмечалось повышение 5-ГИУК в суточной моче до 540 мкмоль в сутки. В соответствии с классификацией ВОЗ (2019) у 5 (38,4%) больных новообразование соответствовало НЭО G1, у 8 (61,6%) больных – НЭО G2.

Пациенты с НЭО G1 имели период наблюдения от 4,5 месяца до 11,0 года – на дату последнего контроля все пациенты живы. В группе пациентов с НЭО G2 период наблюдения составил от 7,5 месяца до 6,0 года; прогрессирование в данной группе отмечено в двух случаях через 11,0 месяца (смерть наступила через 14,7 месяца) и через 5,0 года. Все остальные пациенты живы на момент последнего контроля.

Диагностика НЭН редких локализаций. В данном исследовании

всем пациентам проводились рутинные методы диагностики согласно локализации первичного очага, клинической картине и биологическим свойствам опухоли. С целью оценки распространенности опухолевого процесса использовались лучевые методы диагностики – УЗИ, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием, однако рентгенологическая картина, принципиально отличающая НЭН от других злокачественных новообразований, отсутствовала. Также применялись специфические методы диагностики, такие как радиоизотопное исследование с использованием аналогов соматостатина изотопа индия (^{111}In -октреотид) и ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-октреотид при распространенных стадиях заболевания НЭО. Чувствительность данных методов составила 90,8%, причем только у пациентов с функционирующими НЭО.

Среди лабораторных методов обследования при функционирующих опухолях были информативны специфические биохимические маркеры (серотонин и хромогранин А в сыворотке крови и 5-ГИУК в моче), при этом опухолевые маркеры, характерные для других злокачественных новообразований тех же локализаций (СА125, АФП, СА19.9, СА15.3 и другие), не имели диагностически значимых отклонений.

Необходимо отметить, что ни у одного больного с НЭН почки, шейки матки и эндометрия на момент первичного обращения не было отмечено повышения уровня хромогранина А, серотонина и 5-ГИУК в моче.

Всем пациентам было выполнено комплексное обследование для исключения метастазов из органов ЖКТ и бронхолегочной системы. В группе первичных НЭН печени все пациенты обследованы в полном объеме, включая рентгенологическое исследование легких и эндоскопическое исследование ЖКТ; кроме того, за весь период наблюдения первичный очаг другой локализации у данной группы не был выявлен.

Иммунорфологические факторы прогноза (пролиферативный индекс). Принимая во внимание значительную редкость данных новообразований, пороговые значения индекса пролиферации (Ki-67), за исключением первичных НЭН печени (классификация ВОЗ, 2019), в настоящее время отсутствуют. Ввиду малой выборки больных нам также не удалось установить пороговые значения индекса Ki-67, достоверно ассоциированные с прогнозом. Среди НЭО индекс пролиферации варьировал от 1 до 50%, при МКР – от 40 до 90%, при ККНЭР – от 50 до 95%, при смешанных формах – от 16 до 99%. При НЭН почки была отмечена тенденция между ростом размеров опухоли, повышением стадии заболевания и индекса пролиферации. Вследствие малой выборки достоверных статистических данных не получено, однако наибольшие размеры опухолевого узла и распространенная стадия заболевания коррелировали с более высоким индексом пролиферации. Обобщенные данные, отражающие пролиферативную активность НЭН редких локализаций, приведены в табл. 2.

Таблица 2
Величина индекса пролиферации (индекс Ki-67) НЭН различных анатомических локализаций и морфологических форм

Локализация	НЭО	МКР	ККНЭР	Смешанные формы (нейроэндокринный компонент)
Почка	2–15%	60%	50%	–
Мочевой пузырь	–	70–85%	–	–
Предстательная железа	–	70–90%	95%	–
Молочная железа	1–50%	–	–	16%
Яичник	1–10%	40–85%	–	–
Шейка матки	10–12%	50–80%	50–90%	80–99%
Эндометрий	7–9%	55–70%	–	12%
Печень	2–15%	–	–	–

Обсуждение

В настоящее время нет общепринятых методов лечения данной группы пациентов ввиду редкости патологии, и оно проводится согласно НЭН других локализаций. При анализе полученных данных противопухольное лечение проведено 92 (100%) пациентам. Оперативное лечение выполнено в 47 (51,2%) случаях, комбинированное лечение (операция и системное лечение) – в 33 (35,9%), только системное лечение получили 28 (30,5%) пациентов.

Прогрессирование заболевания наступило у 25 больных (27,3%), из них в 21 (84,0%) случае отмечалось появление отдаленных метастазов, и в 4 (16,0%) случаях – локальный рецидив. На основании проведенного анализа удалось проследить некоторые особенности и закономерности в лечении НЭН отдельных локализаций. Так, в группе больных с НЭО почки III стадии заболевания и более высоким индексом Ki-67 отдаленные результаты комбинированного лечения (хирургическое лечение и химиотерапия) сопоставимы с выживаемостью пациентов с I–II стадией, получивших только хирургическое лечение. Таким образом, можно предположить, что проведение комбинированных методов лечения у пациентов с ранними стадиями может улучшить показатели общей выживаемости при НЭО почки.

В группе больных НЭН молочной железы III стадии заболевания отмечено, что проведение лучевой терапии в адьювантном режиме значительно улучшило отдаленные результаты, а проведение неoadьювантной терапии, наоборот, не имело никакого влияния на выживаемость (табл. 3).

Пациенты с карциноидами яичников и I стадией заболевания, полу-

чившие только радикальное хирургическое лечение, не имели признаков прогрессирования на дату последнего контроля (наблюдение в течение 1–14 лет).

Все пациенты с карциноидным синдромом или повышением биохимических маркеров в сыворотке крови получали лечение аналогами соматостатина. Химиотерапевтическое лечение проводилось аналогично другим НЭН в соответствии с морфологическими типами и степенью злокачественности.

Из особенностей данной группы новообразований следует также отметить, что НЭН имеют высокие показатели выживаемости (период наблюдения 1 месяц – 14 лет), как общей, так и без прогрессирования, и требуют длительного контроля и наблюдения (не менее 10 лет) в связи с возможным поздним метастазированием. Так, на момент оценки отдаленных результатов 20 (21,8%) пациентов умерли от прогрессирования, а 12 (13,1%) больных выбыли из-под наблюдения. Остальные пациенты живы на момент последнего контроля.

Заключение

НЭН – редкая самостоятельная группа злокачественных опухолей, имеющая ряд уникальных особенностей и требующая несколько иного подхода к диагностике и лечению, чем наиболее распространенные злокачественные новообразования. Ввиду редкости патологии в настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с редкими формами НЭН.

В целом на основании анализа полученных данных можно отметить, что тактика лечения первичных НЭН редких локализаций аналогична

лечению других злокачественных новообразований тех же локализаций согласно стадии заболевания на момент обращения. Однако необходимо принимать во внимание морфологическое строение опухоли и биологические особенности при выборе лекарственной терапии (согласно лечению НЭН пищеварительной и бронхолегочной систем), а также возможность использования циторедуктивного хирургического вмешательства. Все это демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода в лечении больных. Данное исследование может служить еще одним вкладом в изучение этой патологии и, в совокупности с мировыми данными, позволит глубже изучить проблему.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Lane BR, Chery F, Jour G, Serica L, Magi-Galluzzi C, Novick AC, et al. Renal neuroendocrine tumours. *Indian Journal of Urology*. 2009; Apr; 25 (2): 155–60. DOI: 10.4103/0970-1591.52905. PMID: 17784891.
2. El-Naggar A.K., Troncoso P., Ordonez N.G. Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal neoplasm. *Diagn Mol Pathol*. 1995 Mar; 4 (1): 48–53. PMID: 7735556.
3. Cao D., Selli B.W., Clapp W.L., et al. Primary renal carcinoid tumors: clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings. *Human Pathology*. Oct; 42 (10): 1554–61. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.019. PMID: 21496872.
4. Romero F.R., Rais-Bahrami S., Permpongkosol S., et al. Primary carcinoid tumors of the kidney. *J Urol*. 2006; 176 (6 Pt 1): 2359–66. PMID: 17085102.
5. The WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs presented in this book reflects the views of a Working Group that convened for an Editorial and Consensus and Editorial Meeting at the University Hospital Zürich, Zürich, 11–13 March 2015.
6. Teegavarapu PS, Rao P, Matrana M, Cauley DH4, Wood CG5, Tannir NM6. Neuroendocrine tumors of the kidney: a single institution experience. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Dec; 12 (6): 422–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.06.008. PMID: 25088468.
7. Omiyale AO, Venyo AK. Primary carcinoid tumour of the kidney: A review of the literature. *Adv Urol* 2013; 2013: 579396. DOI: 10.1155/2013/579396. PMID: 23997766.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th edition; vol 1. Digestive System Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.

Таблица 3

Результаты лечения пациентов с НЭН молочной железы и III стадией заболевания

Индекс Ki-67,%	ER/PR	Стадия	Лечение	Время до прогрессирования, мес.	Период наблюдения, мес.	Статус
10	+/+	III	ХТ + ОП + ХТ / ИТ + ГТ	21,7	38,8	Без проявления заболевания
16	+/+	III	ОП + ХТ + ЛТ + ГТ	–	23,0	Без прогрессирования
40	+/+	III	ОП + ХТ + ЛТ + ГТ	–	96,0	Без прогрессирования

Для цитирования: Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А., Артамонова Е.В., Кирсанов В.Ю., Селиванова В.В., Коваленко И.П. Особенности клинического течения, морфологической диагностики и факторы прогноза нейроэндокринных новообразований редких локализаций. Медицинский алфавит. 2020; (29): 54–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-54-60>.

For citation: Abbasova D.V., Polikarpova S.B., Kozlov N.A., Kirsanov V. Yu., Selivanova V.V., Kovalenko I.P. Features of clinical course, morphological diagnosis and prognosis factors for neuroendocrine neoplasms of rare localizations. *Medical alphabet*. 2020; (29): 54–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-54-60>.



ESR1-мутация как потенциальный предсказательный маркер для выбора тактики лечения при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном раке молочной железы

И. В. Колядина, д.м.н., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины¹, онколог-маммолог отделения патологии молочной железы, в.н.с. онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии²

И. В. Поддубная, д.м.н., проф., acad. РАН, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины¹

¹Кафедра онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

ESR1 mutation as potential predictive marker for choice of treatment tactics in hormone-resistant HR+/HER2-negative breast cancer

I. V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education; National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov; Moscow, Russia

Резюме

Проведен анализ современной стратегии лечения распространенного HR+/HER2-негативного метастатического рака молочной железы (мРМЖ), даны критерии гормоночувствительности и гормонорезистентности, и отражены изменения в классификации опухолей с учетом уровня экспрессии рецепторов эстрогенов. Дана подробная характеристика нового потенциального маркера приобретенной гормонорезистентности – активирующей соматической мутации гена рецепторов эстрогенов ESR1, приводящей к конститутивной лиганд-независимой активности рецептора эстрогена; описана предсказательная и прогностическая роль мутации ESR1, ассоциация ее с клиническим течением заболевания и ответом на эндокринотерапию. Представлены исследования по поиску оптимального режима терапии после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах, в том числе и при появлении ESR1 мутации. Даны характеристика и ключевые преимущества химиотерапии эрибулином у пациентов с гормонорезистентным мРМЖ, представлены предварительные результаты исследования EMPOWER по потенциалу применения эрибулина после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах. Данный обзор поможет сформировать концепцию персонализированного подхода к выбору лечебной стратегии при гормонорезистентном мРМЖ.

Ключевые слова: распространенный рак молочной железы, критерии гормоночувствительности, первичная и вторичная гормонорезистентность, прогрессирование на CDK4/6-ингибиторах, ESR1-мутация, химиотерапия при HR+/HER2-негативном РМЖ, терапия эрибулином после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах.

Summary

The analysis of the current strategy for the treatment of advanced HR+/HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) was carried out, the criteria for hormone sensitivity and hormone resistance were given, and the changes in the classification of tumors were reflected taking into account the level of expression of estrogen receptors. A detailed characterization of a new potential marker of acquired hormone resistance – activating somatic mutation of the estrogen receptor gene ESR1, leading to constitutive ligand-independent activity of the estrogen receptor is given; describes the predictive and prognostic role of ESR1 mutation, its association with the clinical course of the disease and response to endocrine therapy. The paper presents studies to find the optimal treatment regimen after progression to CDK4/6 inhibitors, including the emergence of ESR1 mutations. The characteristics and key advantages of eribulin chemotherapy in patients with hormone-resistant mBC are presented, and preliminary results of the EMPOWER study on the potential for eribulin use after progression to CDK4/6 inhibitors are presented. This review will help form the concept of a personalized approach to the choice of a treatment strategy for hormone-resistant mBC.

Key words: advanced breast cancer, hormone sensitivity criteria, primary and secondary hormone resistance, progression to CDK4/6 inhibitors, ESR1 mutation, chemotherapy in HR+/HER2-negative breast cancer, eribulin therapy after progression to CDK4/6 inhibitors.

Рак молочной железы (РМЖ) является доминирующей онкопатологией в мире как в структуре заболеваемости, так и смертности от злокачественных новообразований [1, 2]. Причем большинство опухолей представлено люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ, при котором эндокринотерапия является патогенетически обусловленной опцией лечения как при ранних, так и при распространенных стадиях [3].

Проблема выбора лекарственной терапии при метастатическом

раке (мРМЖ) обусловлена многими факторами: менструальным статусом, полученным ранее лечением и длительностью ответа на него, а также симптомностью опухолевого процесса. Согласно рекомендациям российских и зарубежных онкологических сообществ, у пациентов с потенциально гормоночувствительными опухолями при отсутствии показаний к немедленной химиотерапии (признаков висцерального криза) рекомендовано последовательное применение до трех

линий эндокринотерапии и далее, при отсутствии ответа – перевод на химиотерапию [4–6].

Критерии гормоночувствительности при HR+/HER2-негативном РМЖ

Определение *гормоночувствительности* и *гормонорезистентности* при HR+/HER2-негативном мРМЖ претерпело значимые изменения в последние годы, что требует и переосмысления подходов к индивидуализации лечения больных. Так, традиционно *гормоно-*

чувствительными (гормонопозитивными) считались опухоли, в которых при иммуногистохимическом исследовании выявлена ядерная экспрессия рецепторов эстрогенов и (или) прогестерона (ER/PR) $\geq 1\%$; и в данном случае пациенткам рекомендовалась эндокринотерапия, в том числе и по поводу мРМЖ [4–6]. Однако исследования последних лет поставили под сомнение такой подход; было показано, что течение и прогноз заболевания у пациенток с положительной, но низкой экспрессией ER (ER-low – 1–10% позитивно окрашенных ядер) более неблагоприятный и выигрыш от назначения эндокринотерапии не такой значимый, как у больных с экспрессией ER $> 10\%$ [7, 8]. Так, по данным крупного метаанализа с включением 21 457 больных показано, что 5-летняя эндокринотерапия тамоксифеном значимо снижает риск рецидива (в первые 5 лет – на 47%, в последующие 5 лет – на 32%; $p < 0,00001$) и риск смерти (в первые 5 лет на 29%, в последующие 5 лет – на 33%; $p < 0,0001$) для ER+ РМЖ, но не для больных с экспрессией ER-low [8].

Более того, больные с низкой экспрессией ER-low имеют хороший ответ на неоадьювантную химиотерапию (высокую частоту полных морфологических ответов), а при наличии резидуальной опухоли – такой же неблагоприятный прогноз, как и больные с тройным негативным раком [7–10]. Возможным объяснением данного феномена могут быть результаты исследования В. S. Sheffield и соавт., согласно которым опухоли с низкой экспрессией ER (3–5 баллов по шкале Allred, по данным ИГХ-анализа) при генетическом анализе PAM50 только в 10% случаев являются истинными люминальными раками, а в 90% случаев имеют генетический профиль базально-подобного или HER2-enrich-подтипов [10].

Именно поэтому панель экспертов ASCO/CAP Guideline Update 2019 рекомендовала выделить больных с ER-low в отдельную группу, что позволит данным пациентам оптимизировать лечебную тактику. Поскольку ИГХ-оценка статуса ER/PR служит единственным рутинным тестом-предиктором потенциального ответа на эндокринотерапию, панель ASCO/CAP Guidelines

Update 2019 напоминает о необходимости расшифровки анализа экспрессии рецепторов стероидных гормонов при РМЖ с указанием процента позитивно окрашенных ядер и интенсивности их окрашивания [9]. Выделение ER-low карцином молочной железы в отдельную группу (опухоли с сомнительной гормоночувствительностью) поддержано консенсусом ABC5, рекомендациями NCCN и AGO в 2020 году; онкологические сообщества подчеркивают, что пациентки с мРМЖ с низкой экспрессией ER-low не должны обсуждаться исключительно для эндокринотерапии, роль химиотерапии для данной группы больных существенна [5, 11].

Критерии гормонорезистентности при HR+/HER2-негативном РМЖ

Консенсус международных экспертов по распространенному РМЖ ABC-3 выделил понятия первичной и вторичной гормонорезистентности в зависимости от сроков наступления прогрессирования [12].

Первичная гормонорезистентность (гормонорефрактерность) – прогрессирование заболевания в первые 2 года от начала адьювантной эндокринотерапии или же в первые 6 месяцев после от начала эндокринотерапии первой линии по поводу распространенного РМЖ.

Вторичная (приобретенная) гормонорезистентность – прогрессирование заболевания спустя 2 года после начала адьювантной эндокринотерапии, или в течение первого года после ее окончания, или после 6 месяцев от начала эндокринотерапии первой линии по поводу распространенного РМЖ.

Следует отметить, что выделение понятий первичной и вторичной гормонорезистентности было предложено консенсусом ABC-3 для упрощения проведения клинических исследований, а не для выработки лечебного плана в рутинной практике [12]. Для определения лечебной стратегии необходимо учитывать сам факт прогрессирования как признак *гормонорезистентности*, поскольку в этой ситуации требуется смена эндокринотерапии (либо перевод на химиотерапию при развитии висцерального криза или неэффективности трех последовательных линий гормонотерапии). Кроме того, определение *гормоночувствительности*

подразумевает не только наличие экспрессии ER/PR в опухоли, но и клинические ситуации с прогрессированием заболевания спустя год и более после окончания адьювантной эндокринотерапии; в этой ситуации эффективность современных эндокринных агентов максимальна и возможна реиндукция ранее используемыми режимами [12].

Современные стандарты лечения HR+/HER2-негативного РМЖ

Эндокринотерапия является биологически обусловленной эффективной стратегией лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ; появление нового класса препаратов (ингибиторов циклин-зависимых киназ, CDK4/6) поставило приоритеты в лечении пациенток с гормонозависимыми опухолями. Благодаря уникальному механизму противоопухолевой активности препараты данного класса (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) обладают весомыми преимуществами по сравнению с моноэндокринотерапией [13]. Прекрасное сочетание высокой эффективности, скорости реализации противоопухолевого ответа, управляемого профиля безопасности и главное – убедительного выигрыша в выживаемости сделали комбинированную эндокринотерапию с ингибиторами CDK4/6 предпочтительным выбором в первой и второй линии лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ [14–23].

Эффективность представителей класса CDK4/6 ингибиторов убедительно доказана в серии крупных рандомизированных исследований как у пациенток с потенциально гормоночувствительными опухолями (первая линия лечения мРМЖ), так и у больных с гормонорезистентным раком (вторая линия терапии мРМЖ и ранние рецидивы в срок менее 12 месяцев после адьювантного лечения) [13–23]. Однако обращает на себя внимание, что эффективность одних и тех же режимов различается в данных клинических группах. Так, для первой линии лечения у больных с гормоночувствительным РМЖ в шести крупных рандомизированных исследованиях II–III фазы (PALOMA-1/2, MONALEESA-2/-3/-7, MONARCH-3) показано существенное увеличение медианы ВВП (до 20–37 месяцев), Δ 9–14 месяцев по сравнению с группой контроля [13, 15, 17, 18, 19, 21].

Однако комбинированные режимы с CDK4/6-ингибиторами у пациенток с гормонорезистентным РМЖ (вторая линия терапии мРМЖ или ранние рецидивы после адъювантной терапии) демонстрируют меньшие показатели выживаемости, хотя различия по сравнению с группами контроля остаются статистически значимыми [13, 14, 21–23]. Так, медиана ВВП составляет уже 9,5–16,4 месяца при применении комбинаций фулвестранта с палбоциклибом/рибоциклибом/абемациклибом в качестве второй линии лечения [13, 23].

Наглядно различия в эффективности CDK4/6-ингибиторов у пациенток с гормоночувствительным и гормонорезистентным мРМЖ наглядно продемонстрированы в крупном рандомизированном исследовании MONALEESA-3. В исследование было включено 726 больных с HR+/HER2-негативным мРМЖ, которые получили комбинацию рибоциклиб + фулвестрант против плацебо + фулвестрант (367 – в качестве первой линии терапии, 345 пациенток – в качестве второй линии лечения мРМЖ + ранних рецидивов) [14, 23]. В обеих группах (первой и второй линии терапии) выигрыш от добавления рибоциклиба к фулвестранту очевиден, хотя в абсолютных значениях показатели выживаемости сильно разнятся между группами. Так, в группе гормоночувствительного рака (первая линия терапии) медиана ВВП была в пользу терапии с рибоциклибом и составила 33,6 против 19,2 месяца, HR = 0,546, так же, как и показатели ОВ (медиана не достигнута против 45,1 месяца, HR = 0,700). В группе второй линии терапии + ранних рецидивов после адъювантной терапии преимущество рибоциклиба также значимо, однако показатели выживаемости заметно ниже – медиана ВВП 14,6 против 9,1 месяца, HR = 0,571; медиана ОВ – 40,2 против 32,5 месяца, HR = 0,730 [14, 23]. Таким образом, один и тот же режим лечения приводит к разным показателям выживаемости у больных с гормоночувствительным и гормонорезистентным HR+/HER2-негативным мРМЖ [23]. По-видимому, молекулярно-генетические механизмы гормонорезистентности не позволяют реализовать в полной мере весь противоопухолевый потенциал современных эндокринных агентов. Изучение ме-

ханизмов формирования приобретенной гормонорезистентности является актуальной онкологической задачей, поскольку позволит оптимально планировать стратегию лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ и сделать правильный выбор (продолжать ли дальнейшую эндокринотерапию или предпочесть химиотерапию) после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах.

Мутации гена *ESR1* как новый предикторный и прогностический маркер приобретенной гормонорезистентности при HR+/HER2-негативном мРМЖ

Важнейшую роль в развитии приобретенной гормонорезистентности могут играть активирующие точечные мутации гена рецепторов эстрогенов *ESR1*. Несмотря на то что ген *ESR1* был подробно изучен еще в 90-х годах прошлого века, значимость данного феномена для развития резистентности к эндокринотерапии стала активно изучаться только в последние годы [24–26].

ESR1 – ген, расположенный на шестой хромосоме и кодирующий рецептор эстрогенов альфа, трансмембранный белок, играющий значимую роль в канцерогенезе при РМЖ. Рецептор эстрогенов имеет С-конец, центр связывания с лигандом (эстрогеном) и N-конец, который содержит несколько доменов, способствующих увеличению транскрипционной активности ряда генов. Мутации в гене *ESR1* являются соматическими и могут быть представлены амплификацией или делецией гена, однако именно точечные активирующие мутации, как правило в лиганд-связывающем домене, ответственны за развитие конститутивной лиганд-независимой активности рецептора. Причем подавляющее большинство мутаций, выявленных при распространенном раке молочной железы, встречаются в лиганд-связывающем домене ER с «горячей точкой» в последовательных аминокислотах L536, Y 537 и D 538, которые относятся к петле, соединяющей α -спирали 11 и 12. Структурные анализы показывают, что эти остатки контролируют состояние агонистов лиганд-связывающего домена и способствуют транскрипции ER-зависимых генов-мишеней [24–26].

Влияние наличия мутации в лиганд-связывающем домене *ESR1* на его способность активироваться под действием эстрогенов подробно изучено в серии лабораторных исследований на клеточных линиях РМЖ [25–27]. Так, в работе D. R. Robinson и соавт. в эксперименте *in vitro* были клонированы гены с мутациями *ESR1* и введены в клеточные линии HEK293T, несущие репортерный элемент, реагирующий на стимуляцию эстрогенами. В клетках без мутаций гена *ESR1* репортер в отсутствие эстрогена оставался неактивным, однако в клетках с *ESR1*-мутацией репортер оказался конститутивно активным и лишь слабо дополнительно активизировался в ответ на обработку β -эстрадиолом [25].

В другом исследовании (A. Harrod и соавт.) на клеточных линиях MCF7 с геномной кодировкой ER-Y 537S (со встроенной мутацией *ESR1*) отмечены лиганд-независимый рекрутинг ER и регуляция экспрессии генов в отсутствие эстрогена. Более того, эти клеточные линии РМЖ росли в отсутствие эстрогена и демонстрировали дозозависимую устойчивость к антиэстрогенам [26]. Еще более неожиданные результаты получены в исследовании R. Jeselsohn и соавт.: клеточные линии РМЖ с *ESR1*-мутацией проявляют не только лиганд-независимые функции, которые имитируют действие эстрадиола при *ESR1* дикого типа, но и характеризуются аллель-специфическими неоморфными свойствами, которые способствуют промутагенному фенотипу [27].

С клинической точки зрения, чрезвычайно важно, что точечные активирующие мутации гена *ESR1* в лиганд-зависимом домене практически не встречаются при первичном раке молочной железы, но наблюдаются в 20–50% случаев при прогрессировании на предшествующей эндокринотерапии, поэтому появление *ESR1*-мутации у больных с рецидивирующим HR+/HER2-негативным РМЖ является признаком приобретенной гормонорезистентности, основанной на появлении у опухолевого клона способности к лиганд-независимым функциям [28, 29].

Соматическую мутацию *ESR1* можно определять методом ПЦР или NGS как в опухолевых образцах, взятых при биопсии метастазов, так

и в крови путем генетического анализа циркулирующей опухолевой ДНК [30–33]. Было показано, что точечные мутации в гене *ESR1* преимущественно представлены мутациями Y537S, D538G, E380Q, Y537N, Y537C, среди которых подавляющее большинство приходится на долю двух первых – Y537S и D538G; следует отметить, что в половине случаев мутации гена *ESR1* являются поликлональными [30–32].

Исследования последних лет позволили установить вероятностный портрет пациентки с наличием мутации *ESR1* в опухоли. Это больные с рецидивирующим раком молочной железы (прогрессирование после лечения ранних стадий или метастатического процесса), получавшие ранее ингибиторы ароматазы. Так, по данным X. Li и соавт., среди пациенток с *ESR1*-мутацией в 89% случаев была предшествующая эндокринотерапия ингибиторами ароматазы [30]. Аналогичные результаты показаны в исследовании Y. Kuang и соавт.: мутации гена *ESR1* выявлены у 30% больных с HR+/HER2-негативным мРМЖ, причем в 7% случаев – при отсутствии предшествующей терапии ингибиторами ароматазы, в 32% – у больных, получавших ингибиторы ароматазы в лечении раннего РМЖ, и в 42% – если ингибиторы ароматазы использовались и в адьювантных режимах, и для терапии мРМЖ; $p = 0,016$ [31].

В 2020 году были представлены результаты пилотного исследования китайских авторов, результаты которого имеют важное клиническое значение [30]. Авторы провели генетический мониторинг появления мутации *ESR1* в образцах крови и сравнили мутационный профиль с образцами тканевой биопсии у 45 больных с мРМЖ; генетический анализ выполнялся методом NGS с включением 425 генов. Было показано, что частота выявления мутации *ESR1* при распространенном РМЖ совпадает в крови и в образцах опухолевой ткани, что чрезвычайно важно в клинической практике, поскольку позволит проводить генетическое тестирование на наличие мутации даже у пациентов с недоступными для биопсии метастатическими очагами. Частота выявления мутации была максимальной при предшествующей эндокринотерапии ингибиторами ароматазы (17,8%),

причем медиана от начала терапии до появления в крови мутации *ESR1* составила 39 месяцев. И, что немало важно, выявление в крови мутации *ESR1* предшествовало клиническому и рентгенологическому прогрессированию [30]. Таким образом, появление у больных с HR+/HER2-негативным РМЖ мутации *ESR1* на фоне проводимой эндокринотерапии может указывать на высокую вероятность развития гормонорезистентности, что неминуемо приведет к прогрессированию заболевания, а определение в крови и опухолевых образцах мутации *ESR1* в недалеком будущем может стать важным предсказательным тестом для выбора лечебной тактики.

В последние годы появилась серия работ, посвященных изучению частоты распределения мутаций *ESR1* у пациенток с различными сайтами метастазирования. В исследовании T. Reinert и соавт. при анализе образцов метастатических опухолей у 77 бразильских больных РМЖ было показано, что доля выявления мутации *ESR1* была значимо выше при поражении висцеральных органов (25,0%) по сравнению с невисцеральными метастазами (6,7%). Авторы отмечают, что мутация *ESR1* определялась в различных сайтах метастазирования, включая поражение плевры, печени, легких, яичников, лимфатических узлов, костей и грудной стенки [28].

Особенности органотропности метастазирования при *ESR1*-мутированном РМЖ наглядно представлены A. Zundevich и соавт. в 2020 году в журнале *Breast Cancer Research* [29]. Авторами была оценена прогностическая роль *ESR1*-мутации при рецидивирующем и первично-метастатическом РМЖ. В анализ включены образцы опухолей пациенток с отдаленными метастазами и локорегионарными рецидивами. В группе больных с отдаленными метастазами мутации в гене *ESR1* были выявлены в 10/62 случаях (16%), причем в 9/10 случаев обнаруживалась мутация D538G, в 1 случае – L536R. Наиболее часто мутации гена *ESR1* отмечены в метастазах в печени (40%) и костных метастазах (30%), при других локализациях (кожные метастазы, лимфоузлы средостения или головной мозг) частота выявления *ESR1*-мутации не превышала 10%. Авторы отметили и важное

прогностическое значение выявленных генетических изменений: у пациенток, получающих ингибиторами ароматазы, время до прогрессирования при наличии мутации было существенно короче по сравнению с пациентками с отсутствием мутации (*ESRwt*) – 3 против 15 месяцев, HR = 3,1; $p = 0,017$. В группе пациенток с локорегионарными рецидивами частота выявления мутаций *ESR1* достигла 36% (15/41 случая), причем у 14/15 больных превалировала мутация D538G, и только в одном случае обнаружена мутация Y537C. При анализе клинических случаев с повторными локальными рецидивами авторы отмечают не только появление новых мутаций *ESR1* в рецидивирующих опухолях, но и случаи копирования мутации гена *ESR1* в первичной опухоли и двух последующих локальных рецидивах через 7 и 16 лет [29].

Схожие результаты демонстрируют и другие авторы; среди пациенток с наличием мутаций в гене *ESR1* преобладают больные с метастазами в печень (88,2%) и костным поражением (97,1%), в то время как поражение легких имеют только 38,2% пациенток с соматической активирующей мутацией гена *ESR1*; $p < 0,0001$ [30, 31].

Прогностическая роль *ESR1*-мутации и выбор лечебной тактики при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном мРМЖ

Появление мутации *ESR1* и, как результат, приобретение опухолью гормонорезистентности (способности к лиганд-независимым функциям) отражается неблагоприятным образом на дальнейшем течении заболевания и делает выбор дальнейшей лечебной тактики (продолжить эндокринотерапию или предпочесть химиотерапию) весьма неопределенным.

Прогностическая роль активирующей мутации *ESR1* при гормонорезистентном мРМЖ была изучена в серии крупных рандомизированных исследований. В исследовании BOLERO-2 анализ крови на *ESR1*-мутацию выполнен у 541 пациентки с HR+/HER2-негативным мРМЖ с прогрессированием на эндокринотерапии ингибиторами ароматазы; частота выявления активирующих мутаций достигла 28,8%. Причем у 21,1% больных найдена му-

тация D538G, у 13,3% – мутация Y537S; двойную мутацию D538G и Y537S имели 5,5% пациенток. Наличие мутаций ассоциировалось с худшими показателями общей выживаемости (ОВ): при отсутствии мутаций медиана достигла 32,1 месяца, а при ее наличии составила всего 20,7 месяца, HR = 1,62; $p < 0,001$. Причем при наличии мутации D538G медиана ОВ была равна 26 месяцам, при мутации Y537S – 20 месяцам, а при сочетании двух мутаций (D538G и Y537S) была критически низкой – всего 15 месяцев, HR = 2,23; $p < 0,001$. Добавление эверолимуса к экземестану снижало риск дальнейшего прогрессирования как в группе ESRwt, так и у пациенток с мутацией D538G, однако отрицательное влияние наличия мутации *ESR1* на показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) все же заметно. Так, в группе терапии экземестаном медиана ВБП составила 3,94 месяца при ESRwt и всего 2,69 месяца – при наличии мутации D538G (HR = 1,71; $p = 0,02$). Добавление эверолимуса к экземестану привело к существенному увеличению ВБП: до 8,5 месяца (HR = 0,40) – в группе ESRwt и до 5,8 месяца (HR = 0,34) – у больных с мутацией D538G [32].

Механизм противоопухолевой активности фулвестранта предполагает его потенциальную активность при *ESR1*-мутированном РМЖ. Поскольку фулвестрант является «чистым» антиэстрогеном и способствует необратимой дезагрегации рецептора эстрогена, то наличие мутации, а следовательно, лиганд-независимой стимуляции рецептора эстрогена, не должно влиять на его эффективность [33]. Такое предположение нашло подтверждение в рандомизированном исследовании SoFEA, в котором сравнивалась эффективность фулвестрант-содержащих режимов и экземестана при HR+/HER2-негативном РМЖ. Мутация *ESR1* выявлена в 39,1% случаев и ассоциировалась с преимуществом фулвестранта перед экземестаном в ВБП (5,7 против 2,6 месяца; HR = 0,52; $p = 0,02$). В противоположность этому в группе ESRwt режимы оказались сопоставимы по эффективности: ВБП составила 8,0 месяца при терапии экземестаном и 5,4 месяца – при фулвестранте, HR = 1,07; $p = 0,77$ [33]. Однако в другом исследовании (PALOMA3) было отмечено пре-

имущество комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибитором палбоциклибом перед монотерапией фулвестрантом при *ESR1*-мутированном предлеченном HR+/HER2- РМЖ. В рандомизированном исследовании III фазы PALOMA3 наличие мутации определено у 360 пациенток в анализах крови перед началом лечения; мутация *ESR1* выявлена в 25,3% случаев. У пациенток с наличием мутации медиана ВБП достигла 9,4 месяца при комбинированной эндокринотерапии палбоциклиб + фулвестрант, в то время как в группе фулвестранта с плацебо составила всего 3,6 месяца, HR = 0,43; $p = 0,002$. Интересно, что у пациенток с отсутствием мутации отмечено аналогичное преимущество терапии с CDK4/6-ингибитором: 9,5 против 5,4 месяца, HR = 0,49; $p < 0,001$. Таким образом, в отличие от ингибиторов ароматазы, фулвестрант обладает потенциальной эффективностью у пациенток с *ESR1*-мутацией, однако выигрыш от применения комбинации фулвестранта и CDK4/6-ингибиторами в данной клинической ситуации более значим [33].

Какова должна быть тактика у пациенток, получающих комбинированную эндокринотерапию с CDK4/6-ингибиторами при приобретении *ESR1*-мутированного статуса при отсутствии признаков рецидива, и какой режим может стать оптимальной опцией дальнейшей терапии с реализовавшимся прогрессированием? Данный вопрос является самым сложным, он активно обсуждался на конференции ASCO в 2020 году.

Исследование PADA-1, результаты которого были доложены на ASCO-2020, согласно дизайну включало два этапа исследования. На первом этапе 1017 больных в качестве первой линии терапии по поводу HR+/HER2- РМЖ получали палбоциклиб с ингибиторами ароматазы (ИА) [34]. До начала лечения, через месяц терапии и далее каждые 2 месяца больным проводилось исследование крови на наличие *ESR1*-мутации; при обнаружении мутации, но отсутствии признаков прогрессирования, больные переводились на второй этап и рандомизировались на две группы: 1) группу продолжения терапии «палбоциклиб + ингибиторы ароматазы» или 2) группу

«палбоциклиб + фулвестрант». При констатации факта прогрессирования пациентки также переводились на терапию палбоциклибом с фулвестрантом. При медиане наблюдения 21,2 месяца 452 из 1017 больных, включенных в исследование (44,4%), продолжали терапию палбоциклибом + ИА, не имели мутации *ESR1* и прогрессирования; 565 (55,6%) больных покинули первый этап. Причем у 135 (24,0%) пациенток стала определяться в крови мутация *ESR1*, но не было прогрессирования (данные пациентки прошли рандомизацию в две группы лечения), и у 354 (62,7%) больных выявлено прогрессирование [34].

Авторы отмечают, что у 3,2% (33 из 1017) пациенток присутствовала стартовая мутация гена *ESR1*, наличие которой ассоциировалось с полученной ранее адъювантной эндокринотерапией ингибиторами ароматазы (HR = 3,0), менопаузальным статусом (HR = 5,4), костными метастазами (HR = 3,4) и низкими показателями ВБП по сравнению с пациентками без мутации (11,0 против 26,7 месяца, HR = 2,3; $p < 0,001$). Прогноз заболевания был самым неблагоприятным у пациенток, которые имели не только стартовую мутацию, но и приобрели ее в течение месяца терапии; показатели ВБП в данной ситуации составили всего 7,4 месяца, в то время как у пациенток с отсутствием мутации в анализе крови (стартовой или в течение первого месяца терапии) показатели ВБП достигли 24,1 месяца; $p < 0,001$ [34]. Таким образом, первые результаты исследования PADA-1 говорят о неблагоприятной предикторной и прогностической роли мутации *ESR1* при HR+/HER2-негативном РМЖ; дальнейшее наблюдение за пациентками позволит определить целесообразность продолжения комбинированной терапии CDK4/6-ингибиторами с фулвестрантом при появлении мутированного статуса.

Вторым исследованием, представленным на ASCO-2020, было исследование III фазы PEARL, в котором изучалась эффективность комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами против химиотерапии (капецитабина) у больных с *ESR1*-мутацией [35]. В исследование были включены пациентки с прогрессированием на терапии ингибиторами

ароматазы, которых разделили на две когорты: первая (296 больных) рандомизирована на терапию палбоциклибом + экземестаном против капецитабина; вторая (305 больных) рандомизирована на терапию палбоциклибом + фулвестрантом против капецитабина. *ESR1*-мутация была выявлена в крови у 29% больных и являлась независимым неблагоприятным фактором прогноза: показатели выживаемости были значимо хуже у пациенток с мутацией, чем при *ESRwt*, ВВП – 7,2 против 9,3 месяца; $p = 0,07$; ОВ – 25,4 против 34,3 месяца, $p < 0,0001$. Важно, что комбинированная эндокринотерапия по сравнению с химиотерапией капецитабином не имела преимуществ у больных с *ESR1*-мутацией, и вне зависимости от режима лечения (палбоциклиб + экземестан, палбоциклиб + фулвестрант или капецитабин) продолжительность жизни больных с выявленной мутацией гена *ESR1* не превышала 30 месяцев [35].

Таким образом, результаты первых рандомизированных исследований подтверждают факт, что *ESR1*-мутация может стать новым независимым неблагоприятным предсказательным и прогностическим маркером при HR+/HER2-негативном мРМЖ; кроме того, в настоящий момент нет убедительных данных о преимуществе продолжения эндокринотерапии в данной клинической ситуации, поэтому поиск оптимального алгоритма действий при выявлении мутации гена *ESR1* становится весьма актуальной задачей. К сожалению, в настоящий момент рутинное генетическое тестирование крови и опухолевой ткани на наличие *ESR1* мутации пока не введено в обязательный диагностический план при РМЖ, и догадываться о наличии у больных активирующей мутации гена *ESR1* можно только по вероятностному портрету пациенток и характерному течению заболевания.

Потенциал применения эрибулина при гормонорезистентном мРМЖ

Эрибулин является ингибитором полимеризации микротрубочек, синтетическим аналогом галихондрина В с уникальным сочетанием высокой противоопухолевой активности и благоприятного профиля безопасности, позволяющим использовать препарат у пациенток с предлеченным антраци-

клинами и таксанами РМЖ. Эрибулин обладает как прямым цитостатическим действием (блокирует деление опухолевых клеток путем образования функционально неактивных тубулиновых агрегатов, уменьшая скорость и степень полимеризации тубулина, нарушая формирование митотического веретена, вызывая задержку опухолевых клеток в фазе клеточного цикла G2-M и стимуляцию апоптоза), так и уникальными немитотическими эффектами (ремоделирование сосудистого русла опухоли, реверсия эпителиально-мезенхимального перехода и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии) [36–40]. Такой широкий спектр противоопухолевой активности приводит к достоверному увеличению общей выживаемости по сравнению с любой другой терапией по выбору врача; кроме того, эрибулин уникален тем, что эффективен при разных биологических подтипах, в том числе и при HR+/HER2-негативном мРМЖ после прогрессирования на предшествующей терапии с CDK4/6-ингибиторами [39, 40].

Как уже было показано ранее, в исследовании PEARL эффективность комбинированной терапии с палбоциклибом не превосходила капецитабин в отношении как ВВП, так и ОВ при *ESR1*-мутированном РМЖ [35]. Однако именно для эрибулина в рандомизированном исследовании III фазы EMBRACE доказано преимущество в достоверном увеличении общей выживаемости (13,2 против 10,5 месяца; $p = 0,014$) у больных, получивших минимум две линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача [40]. Более того, есть убедительные данные (опубликованные в 2018 году результаты подгруппового анализа рандомизированного исследования 301), в которых показано увеличение медианы ОВ в группе эрибулина по сравнению с капецитабином у больных HER2-отрицательным мРМЖ во второй линии терапии (16,1 против 13,5 месяца; $p = 0,026$) [41]. Этим объясняется высокий интерес к изучению потенциала применения эрибулина и у пациенток с гормонорезистентным мРМЖ с прогрессированием на CDK4/6-ингибиторах.

В 2019 году были представлены результаты крупного американского наблюдательного исследования

EMPOWER, в котором проанализированы эффективность и безопасность применения эрибулина у пациенток после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах; в анализ включены 395 пациенток с HR+/HER2- мРМЖ, которые получали CDK4/6-ингибиторы (палбоциклиб – 88,4%, рибоциклиб – 6,8% или абемациклиб – 3,5%) в сочетании с различными эндокринными партнерами в качестве первой и второй линий лечения [30]. Медиана продолжительности ответа на терапию CDK4/6-ингибиторами составила 9,7 месяца, медиана наблюдения за больными от начала первой линии терапии – 12,4 месяца [36, 42].

В зависимости от назначения эрибулина все пациентки были разделены на четыре когорты: 1) препарат применялся в качестве второй линии терапии – 121 (30,6%) пациентка; 2) эрибулин использовался в третьей линии – 111 (28,1%) больных; 3) эрибулин назначался в соответствии с зарегистрированными показаниями Управления по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) – 135 (34,2%) случаев; 4) препарат применялся в четвертой линии и выше без предшествующей терапии антрациклинами и таксанами – 28 (7,1%) больных. Наибольший интерес имеет третья когорта ($n = 135$) с применением эрибулина в соответствии с зарегистрированными в США показаниями (третья линия химиотерапии мРМЖ, после антрациклинов и таксанов). Следует отметить, что в данной когорте пациентки имели висцеральное поражение в 92,6% случаев (метастазы в печень – 51,9%, легкие – 56,3%), поражение головного мозга диагностировано у 6,7% больных [36, 42].

Первые предварительные результаты эффективности эрибулина в исследовании EMPOWER представлены для 87 (64,4%) больных: объективный ответ (частичный) отмечен у 36 (26,7%) пациенток, клиническая эффективность – у 73 (54,1%), прогрессирование заболевания зарегистрировано в 14 (10,4%) случаях, у 48 (35,6%) пациенток к моменту проведения анализа эффективность терапии эрибулином не была оценена. Важно, что несмотря на чрезвычайно высокую долю больных с висцеральными метастазами,

медиана ВВП не была достигнута при терапии эрибулином, а показатели 6-месячной ВВП были равны 70,4%. Профиль безопасности терапии был благоприятным и соответствовал ранее представленным данным: уровень нейтропении был невысок – 23% (фебрильная нейтропения всего в 0,7% случаев), периферическая полинейропатия отмечена у 11,1%, диарея – у 12,6% больных. Первичная профилактика нейтропении (КСФ-поддержка) потребовалась в 11,9% случаев [36, 42].

Таким образом, предварительные результаты исследования EMPOWER продемонстрировали хорошее сочетание высокой эффективности терапии эрибулином у больных с гормонорезистентным РМЖ после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах и благоприятного профиля безопасности терапии. Причем эффективность препарата показана у больных с висцеральными метастазами, что чрезвычайно важно в клинической практике. Безусловно, в этом исследовании отдельно не изучалась эффективность терапии эрибулином при наличии *ESR1*-мутации, но, вероятнее всего, доля пациенток с мутированным статусом в исследовании EMPOWER должна быть достаточной, с учетом предпочтительности пациенток. Будущие исследования позволят расставить приоритеты в лечебном алгоритме у больных с гормонорезистентным РМЖ с наличием активирующей мутации *ESR1*, однако результаты исследования EMPOWER позволяют надеяться, что эрибулин может стать перспективной опцией лечения у больных с гормонорезистентным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Список литературы

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 236 с. ISBN 978–5–85502–250–6.
2. GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018; <http://gco.iarc.fr/today>.
3. Hwang KT, Kim J, Jung J, et al: Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: A population-based study using SEER database. *Clin Cancer Res* 25: 1970–1979, 2019.

4. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. DOI: 10.18027/1224-5057-2019-9-3s2-128-163. <https://rosonc.coweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf>
5. NCCN guidelines 3. 2020.
6. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) *Ann Oncol* (2018); 29: 1634–1657.
7. A. Bouchard-Fortier A. et al. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol*. 2017 Apr; 24 (2): e106–e114. Published online 2017 Apr 27. DOI: 10.3747/co.24.3238.
8. Davies C, Godwin J, Gray R, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378: 771–784, 2011.
9. Kimberly H. Allison et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 38: 1346–1366.
10. Sheffield BS, Kos Z, Asleh-Aburaya K, et al: Molecular subtype profiling of invasive breast cancers weakly positive for estrogen receptor. *Breast Cancer Res Treat* 155: 483–490, 2016.
11. AGO guidelines 2020.
12. F. Cardoso F, Costa A, Senkus E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology* 28: 16–33, 2017 DOI: 10.1093/annonc/mdw544.
13. Niu Y, Xu J, and Sun T. Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Status, Resistance, and Combination Strategies. *Journal of Cancer* 2019; 10(22): 5504–5517. DOI: 10.7150/jca.32628.
14. Yardley DA, Chan A, Nusch A, et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018; San Antonio, TX. Abstract 1000.
15. Bardia A, et al. Tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Poster 330P.
16. Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О. и др. Рибосицилиб в лечении гормонорезистентного HER2-негативного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019. № 10. С. 72–80.
17. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clin Breast Cancer*. 2020 Apr; 20 (2): e173–e180. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.08.009.
18. Finn RS, Crown JP, Ethiraj J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*. 2016 Jun 28; 18 (1): 67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
19. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1; 29 (7): 1541–1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
20. Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25; 381 (4): 307–316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
21. Iorfida M, Mazza M, Munzone E et al. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancers: Current Perspectives. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2020 Mar 18; 12: 45–56. DOI: 10.2147/BCTT.S196240.
22. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 29. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
23. Slamon DJ, et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress, September 29, 2019, Barcelona, Spain (LBA7).
24. Landmann A, et al. Low Estrogen Receptor (ER)-Positive Breast Cancer and Neoadjuvant Systemic Chemotherapy: Is Response Similar to Typical ER-Positive or ER-Negative Disease? *Am J Clin Pathol*. 2018 May 31; 150 (1): 34–42. DOI: 10.1093/ajcp/aaqy028.
25. Robinson DR, Wu YM, Vats P et al. Activating *ESR1* mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013 Dec; 45 (12): 1446–51. DOI: 10.1038/ng.2823. Epub 2013 Nov 3.
26. Harrod A, Fulton J, Nguyen VT et al. Genomic modelling of the *ESR1* Y537S mutation for evaluating function and new therapeutic approaches for metastatic breast cancer. *Oncogene*. 2017 Apr 20; 36 (16): 2286–2296. DOI: 10.1038/ncr.2016.382. Epub 2016 Oct 17.
27. Jeselsohn R, Bergholz JS, Matthew Pun M et al. Allele-specific chromatin recruitment and therapeutic vulnerabilities of *ESR1* activating mutations. *Cancer Cell*. 2018 Feb 12; 33 (2): 173–186.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.01.004.
28. Reinert T, Coelho G.P., Mandelli J et al. Association of *ESR1* Mutations and Visceral Metastasis in Patients with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer from Brazil. *Journal of Oncology*, <https://doi.org/10.1155/2019/1947215>.
29. Zundelevich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, et al. *ESR1* mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. *Breast Cancer Research*, 2020, 22: 28.
30. Li X. Clinical Implications of Monitoring *ESR1* Mutations by Circulating Tumor DNA in Estrogen Receptor Positive Metastatic Breast Cancer: A Pilot Study. *Trans Oncol*. 2020 Feb; 13 (2): 321–328. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.11.007.
31. Kuang Y, Siddiqui B, Hu J et al. Unraveling the clinicopathological features driving the emergence of *ESR1* mutations in metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer* (2018) 4: 22; DOI: 10.1038/s41523-018-0075-5.
32. Chandraratnam S, Chen D, Wei H et al. Prevalence of *ESR1* Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 1; 2 (10): 1310–1315. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1279.
33. Fribbens C, O’Leary B, Kilburn L et al. Plasma *ESR1* Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer *J Clin Oncol* 2016 Sep 1; 34 (25): 2961–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
34. Bidard F, Sabatier R, Berger R, et al. PADA-1: A randomized, open label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with hormone therapy driven by circulating DNA *ESR1* mutation monitoring in ER-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2020, 36, No. 15, suppl. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS1105.
35. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Prognostic and predictive value of *ESR1* mutations in postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) resistant to aromatase inhibitors (AI), treated with palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) or capecitabine (CAP) in the PEARL study. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15, suppl (May 20, 2020) 1022–1022. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1022.
36. Колядина И.П., Ганьшина И.П., Кузьмина С.В. и др. Перспективы применения эрибулина у пациенток с HR+/HER2-негативным метастатическим раком молочной железы после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах: теоретические предположения и первый опыт. *Современная онкология*. 2020; 22 (2): 98–103.
37. Vladimirova L, Tikhonovskaya N, Mitashok I et al. Efficacy of eribulin in elderly patients with metastatic breast cancer in real clinical practice in Russian Federation. *J. The Breast*. Volume 48 Supplement 2 November 2019 S. 56.
38. Горбунова В.А., Колядина И.В., Коваленко Е.И. и др. Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России. *Современная онкология*. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250.
39. Cortes J, Schoffski P, Littlefield B. Multiple modes of action of eribulin mesylate: Emerging data and clinical implication. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 190–8.
40. Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a Phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377 (9769): 914–23.
41. Pivov X., Seock Ah Im, Guo M, Marm F. Subgroup analysis of patients with HER2 negative metastatic Breast Cancer in the second line setting from a phase 3, open label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer* 2018; 25 (3): 370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4.
42. Sarah S Mougalian, I Bruce A Feinberg, Edward Wang et al. Evaluational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy. *Future Oncol*. (2019) 15 (34). 3935–3944.

ESR1 mutation as potential predictive marker for choice of treatment tactics in hormone-resistant HR+/HER2-negative breast cancer

I. V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education; National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov; Moscow, Russia

Summary

The analysis of current treatment strategy of advanced HR+/HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) was performed, the criteria of hormone sensitivity and hormone resistance were determined, and the changes in tumor classification were reflected with due account for level of expression of estrogen receptors. The detailed characteristic of a new potential marker of acquired hormone resistance – activating somatic mutation of estrogen receptor gene, ESR1, leading to constitutive ligand-independent activity of estrogen receptor, was defined; the predictive and prognostic role of ESR1 mutation, its association with clinical course and response to hormone therapy was described. The studies on the search of optimal treatment regimen after progression on CDK4/6 inhibitors, including in the case of ESR1 mutation occurrence, were presented. The characteristic and key benefits of chemotherapy with eribulin in patients with hormone-resistant MBC were defined, the preliminary results of EMPOWER study on the potential of eribulin use after progression during the treatment with CDK4/6 inhibitors were presented. The present review will help to define the concept of patient-specific approach to the selection of treatment strategy in cases of hormone-resistant MBC.

Key words: advanced breast cancer, hormone sensitivity criteria, primary and secondary hormone resistance, progression on CDK4/6 inhibitors, ESR1 mutation, chemotherapy in the case of HR+/HER2-negative BC, treatment with eribulin after progression on CDK4/6 inhibitors.

The breast cancer (BC) is the dominant oncopathology in the world both in the incidence and mortality rate [1, 2]. Moreover, most tumors are represented by luminal HER2-negative BC subtype, when the endocrine therapy is pathogenetically defined treatment option both at the early and advanced stages [3]. In case of metastatic breast cancer (MBC), the problem of drug selection is due to many factors: menstrual status, previous treatment and duration of response to it as well as neoplastic process symptoms and signs. According to recommendations of Russian and World Cancer Societies, the sequential use of up to three lines of endocrine therapy is recommended for patients with potentially hormone sensitive tumors, in case of absence of indications for immediate chemotherapy (visceral crisis symptoms), and then in case of response absence – switch to chemotherapy [4–6].

Hormone sensitivity criteria in cases of HR+/HER2-negative BC

In cases of HR+/HER2-negative MBC, the definition of *hormone sensitivity* and *hormone resistance* was changed significantly over recent years, which also requires re-thinking of approaches to individualization of treatment. Traditionally, *hormone-sensitive (hormone-positive)* tumors were considered

to be the tumors, in which the nuclear expression of receptors of estrogens and/or progesterone (ER/PR) $\geq 1\%$ was detected during the immune histochemical study; and in such case the endocrine therapy was recommended for patients including cases of MBC [4–6]. However, recent studies have raised doubts about such approach; it was shown that the course and prognosis of disease in patients with positive but low ER expression (ER-low – 1–10% of positively stained nuclei) is more unfavorable and the advantage of hormonal treatment is not so significant as in patients with ER expression $>10\%$ [7, 8]. According to the data of large meta-analysis with enrollment of 21,457 patients, the hormonal treatment with tamoxifen during five years substantially reduces the risk of disease recurrence (during first 5 years – by 47%, during next 5 years – by 32%; $p < 0.00001$) and risk of death (during first 5 years by 29%, during next 5 years – by 33%; $p < 0.0001$) in cases of ER+ BC, but not in patients with low ER expression [8].

Moreover, patients with low ER expression (ER-low) demonstrate good response to neoadjuvant chemotherapy (high complete pathologic responses rate) and in cases of residual tumor – the same poor prognosis as patients with triple-negative cancer [7–10]. The possible explanation of this phenomenon may be the results of the B. S. Sheffield

et al. study, according to which the tumors with low ER expression (3–5 on Allred score, according to immune histochemical study) are the true luminal cancers only in 10% of cases with genetic analysis PAM50 and have genetic profile of basal-like or HER2-enrich subtypes in 90% of cases [10].

For this reason, the expert panel of ASCO/CAP Guideline Update 2019 recommended that patients with ER-low should be separated into the separate group, which will allow these patients to optimize the treatment policy. As the immune histochemical assessment of ER/PR status is the only one routine test-predictor of potential response to endocrine therapy, the panel ASCO/CAP Guidelines Update 2019 reminds of necessity of interpretation of analysis of steroid hormone receptor expression in cases of BC with the indication in per cent of positively stained nuclei and intensity of their staining [9]. The separation of ER-low BC into a separate group (tumors with doubtful hormone sensitivity) is supported by ABC 5 consensus, recommendations of NCCN and AGO in 2020; the oncologic communities emphasize that patients with MBC with low ER expression (ER-low) should not be discussed only for endocrine therapy, and the role of chemotherapy is significant for this group of patients [5, 11].

Hormone resistance criteria in cases of HR+/HER2-negative BC

As early, the consensus of international experts on advanced breast cancer ABC-3 has defined the concepts of primary and secondary hormone resistance depending on terms of progression onset [12].

Primary hormone resistance (hormone refractoriness) – disease progression during first 2 years from the beginning of adjuvant hormone therapy or first 6 months from the beginning of first-line hormone therapy for advanced BC.

Secondary (acquired) hormone resistance – disease progression two years later after the beginning of adjuvant hormone therapy or during the first year after its completion, or after 6 months from the beginning of first-line hormone therapy for advanced BC. It is worth noting that the definition of concepts of primary and secondary hormone resistance was proposed by consensus ABC-3 for simplification of clinical studies, but not for preparation of treatment plan in routine practice [12]. For determination of treatment strategy, it is necessary to accept the fact of progression as the indicator of *hormone resistance*, as in such situation it is necessary to change the hormone therapy (or switch to chemotherapy, in case of visceral crisis development or ineffectiveness of three sequential hormone therapy lines). Apart from this, the determination of *hormone sensitivity* means not only the presence of ER/PR expression in tumors, but also the clinical situations with disease progression after one year and more after the completion of adjuvant hormone therapy; in this situation, current endocrine agents are most effective and re-induction by means of previously used regimes is possible [12].

Current standards of treatment of HR+/HER2-negative BC

The endocrine therapy is biologically effective treatment strategy in cases of HR+/HER2-negative MBC; introduction of new class of drugs (cyclin-dependent kinase inhibitors, CDK4/6) has set priorities in treatment of patients with hormone-dependent tumors. Due to unique mechanism of anti-tumor activity, the drugs of this class (palbociclib, ribociclib and abemaciclib) have substantial advantages both in comparison to endocrine monotherapy [13]. The

excellent combination of high efficacy, fast realization of anti-tumor response, controlled safety profile and, above all, convincing win in survival rate made the combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors the preferable choice in the first- and second-line therapy of HR+/HER2-negative MBC [14–23].

The efficacy of representatives of CDK4/6 inhibitors class is proved demonstratively in the series of large randomized studies both in patients with potentially hormone-sensitive tumors (first line of MBC treatment) and in patients with hormone-resistant cancer (second line of MBC treatment and early relapses during not less than 12 months after adjuvant therapy) [13–23]. However, what calls attention to itself is that the efficacy of one and the same treatment regimens differs in these clinical groups. For instance, in the first-line treatment in patients with hormone-sensitive BC in 6 large II–III phase randomized studies (PALOMA-1/2, MONALEESA-2/3/7, MONARCH-3), the significant increase of median progression-free survival (PFS) (up to 20–37 months) is demonstrated, Δ 9–14 months – compared to control group [13, 15, 17, 18, 19, 21]. However, the combined therapy with CDK4/6 inhibitors in patients with hormone-resistant BC (second line of MBC treatment and early relapses after adjuvant treatment) demonstrates lower survival rates, although the differences in comparison to control group remain statistically significant [13, 14, 21–23]. For example, median PFS is 9.5–16.4 months after combination of fulvestrant with palbociclib/ribociclib/abemaciclib as the second-line treatment [13, 23].

The differences in CDK4/6 inhibitors efficacy in patients with hormone-sensitive and hormone-resistant MBC are clearly demonstrated in the large randomized MONALEESA-3 study. 726 patients with HR+/HER2-negative MBC were enrolled in the study and received the combination of ribociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant (367 patients – as the first-line treatment, 345 patients – as the second-line treatment of MBC + early relapses) [14, 23]. In both groups (first- and second-line treatment), the advantage of addition of ribociclib to fulvestrant is obvious, although absolute survival rates differ greatly between the groups. For in-

stance, in the group of hormone-sensitive cancer (first-line treatment), median PFS was in favor of treatment with ribociclib and amounted 33.6 vs. 19.2 months, HR = 0.546, as well as OS (median was not reached vs. 45.1 months, HR = 0.700). In the group of the second-line treatment + early relapses after adjuvant treatment, ribociclib also showed significant benefit, but the survival rates were considerably lower – median PFS was 14.6 vs. 9.1 months, HR = 0.571; median OS – 40.2 vs. 32.5 months, HR = 0.730 [14, 23]. Accordingly, one and the same treatment regimen leads to different survival rates in patients with hormone-sensitive and hormone-resistant HR+/HER2-negative MBC [23]. It seems that the molecular genetic mechanisms of hormone resistance preclude from the full realization of anti-tumor potential of current endocrine agents. The study of mechanisms of acquired hormone resistance development is a critical oncologic challenge, as it will offer the possibility to plan effectively the strategy of treatment of HR+/HER2-negative MBC and to make the right choice (whether to continue the further endocrine therapy or prefer chemotherapy) after progression on CDK4/6 inhibitors.

ESR1 mutation as a new predicative and prognostic marker of acquired hormone resistance in cases of HR+/HER2-negative MBC

The crucial role in acquired hormone resistance development may be played by activating point mutations of estrogen receptor gene *ESR1*. Although *ESR1* was studied comprehensively as early as in the 90s of the past century, the significance of this phenomenon for development of resistance to endocrine therapy became actively studied only in recent years [24–26].

ESR1 is a gene located on 6-th chromosome and encoding estrogen receptor alpha, transmembrane protein, which plays a significant role in BC carcinogenesis. The estrogen receptor has C-terminus, ligand (estrogen) binding site and N-terminus, which contains several domains contributing to increase of transcriptional activity of some genes. The mutations in *ESR1* gene are somatic and may be presented by gene amplification or deletion, but particularly the point activating mutations, as a rule, in ligand binding

domain are responsible for development of constitutive ligand-independent activity of receptor. Moreover, the vast majority of mutations detected in cases of advanced breast cancer occur in ligand-binding domain ER with a 'hotspot' in sequential amino acids L536, Y537 and D538, which belong to the loop connecting α -helices 11 and 12. The structural analyses show that these residues control the state of agonists of ligand-binding domain and contribute to transcription of ER-dependent target genes [24–26].

The impact of mutation presence in ligand-binding domain *ESR1* on its capability to become active under the influence of estrogen was studied comprehensively in the series of laboratory studies with the use of cell lines of BC [25–27]. For example, *in vitro* experiment of the D. R. Robinson *et al.* study, genes with *ESR1* mutations were cloned and introduced into HEK293T cell lines, which carry reporter element with response to stimulation by estrogens. In the cells without *ESR1* mutations, the reporter remained inactive in the absence of estrogen; however, in the cells with *ESR1* mutation the reporter was constitutively active and only weakly complementary activated in response to treatment by β -estradiol [25].

In another study (A. Harrod *et al.*) on the MCF7 cell lines with genomic encoding ER-Y537S (with built-in mutation of *ESR1*), the ligand-independent recruiting ER and gene expression regulation were noted in the absence of estrogen. Moreover, these cell lines of BC grew in the absence of estrogen and demonstrated dose-dependent resistance to antiestrogens [26]. Even more unexpected results were obtained in the study of R. Jeselsohn *et al.*; cell lines of BC with *ESR1* mutation demonstrate not only ligand-independent functions, which imitate activities of estradiol in cases of wild type *ESR1*, but also exhibit allele-specific neomorphic properties, which contribute to pro-metastatic phenotype [27].

It's clinically important that the point activating mutations of *ESR1* in ligand-dependent domain do not occur practically in cases of primary breast cancer, but are observed in 20–50% of cases during progression with previous endocrine therapy, thus the occurrence of *ESR1* mutation in patients with recurrent HR+/HER2-negative BC is the indicator of ac-

quired hormone resistance based on onset of capacity for ligand-independent functions in tumorous clone [28, 29].

The somatic *ESR1* mutation may be determined by PCR method or NGS both in tumor samples taken during metastasis biopsy and in blood by means of genetic analysis of circulating tumor DNA [30–33]. It was shown that the point mutations in *ESR1* are mainly represented by mutations Y537S, D538G, E380Q, Y537N, Y537C, the vast majority of which are the first two mutations – Y537S and D538G; it is to be noted that half of *ESR1* mutations are polyclonal [30–32].

The recent studies allowed to determine the probabilistic portrait of patient with *ESR1* mutation in tumor. It includes patients with recurrent breast cancer (progression after early-stage treatment or metastatic disease treatment) previously received aromatase inhibitors. According to the data of X. Li *et al.*, 89% of patients with *ESR1* mutation had previous endocrine therapy with aromatase inhibitors [30]. The study by Y. Kuang *et al.* showed similar results: *ESR1* mutation was detected in 30% of patients with HR+/HER2-negative MBC, where 7% has no previous therapy with aromatase inhibitors, 32% received aromatase inhibitors for the treatment of early BC, and 42% used aromatase inhibitors for both adjuvant treatment and MBC therapy; $p = 0.016$ [31].

In 2020, the results of pilot study of Chinese authors were presented, which are of greatest clinical significance [30]. The authors carried out the genetic monitoring of *ESR1* mutation occurrence in blood samples and compared the mutational profile with the samples of histological biopsy in 45 patients with MBC; the genetic analysis was performed by NGS method with inclusion of 425 genes. It demonstrated that *ESR1* mutation detection rate in cases of advanced BC is the same in blood and tumor tissue samples, which is very important in the clinical practice, because it offers the possibility to conduct the genetic testing for the presence of mutation even in patients with metastatic lesions, which are not available for biopsy. The maximum mutation detection rate was shown in the case of previous endocrine therapy with aromatase inhibitors (17.8%), where the median from treatment onset to occurrence of *ESR1* mutation in blood was 39 months. Most importantly, the de-

tection of *ESR1* mutation in blood preceded clinical and radiographic progression [30]. Therefore, the occurrence of *ESR1* mutation in patients with HR+/HER2-negative BC during endocrine therapy may indicate a high probability of hormone resistance development that will inevitably lead to the disease progression, and detection of *ESR1* mutation in the blood/tumor may become relatively soon the important predicative test for selection of treatment policy.

In recent years, a series of works on the study of *ESR1* mutation distribution rate in patients with different metastatic sites was presented. During the analysis of metastatic tumor samples in 77 Brazilian patients with BC in the study conducted by T. Reinert *et al.*, the prevalence of *ESR1* mutation was significantly higher in patients with visceral disease (25.0%) compared to non-visceral metastases (6.7%). The authors note that *ESR1* mutation was detected in different metastatic sites, including pleura, liver, lungs, ovaries, lymph glands, bones, and thoracic wall [28].

In cases of BC with *ESR1* mutation, the characteristics of sites of metastasis are clearly described in 2020 in *the Breast Cancer Research* [29]. The authors assessed the prognostic role of *ESR1* mutation in recurrent and primary metastatic BC. The analysis included the tumor samples of patients with distant metastases and loco-regional recurrences. In the group of patients with distant metastases, *ESR1* mutations were detected in 10/62 cases (16%), where 9/10 mutations were in D538G, and 1/10 was in L536R. Most frequently, *ESR1* mutations were detected in liver metastases (40%) and bone metastasis (30%); in the case of other localizations (skin metastases, mediastinal lymph nodes, and brain), the *ESR1* mutation detection rate did not exceed 10%. The authors also noted the prognostic significance of detected genetic changes: in patients received aromatase inhibitors, the time to progression in the presence of mutation was significantly shorter compared to patients with the absence of mutation (*ESRwt*) – 3 vs. 15 months, HR = 3.1; $p = 0.017$. In group of patients with loco-regional recurrences, the *ESR1* mutation detection rate reached 36% (15/41 cases), where D538G mutation prevailed in 14/15 patients and Y537C mutation was detected only once. During

analysis of clinical cases with repeated local recurrences, the authors note not only the occurrence of new *ESR1* mutations in recurrent tumors, but also the cases of *ESR1* mutation copying in primary tumor and next two local recurrences after 7 years and at 16 years [29].

The similar results are demonstrated by other authors; among patients with *ESR1* mutations, patients with liver metastases (88.2%) and bone metastases (97.1%) prevail, while pulmonary metastases are observed only in 38.2% patients with somatic activating *ESR1* mutation; $p < 0.0001$ [30, 31].

Prognostic role of *ESR1* mutation and selection of treatment strategy in cases of hormone-resistant HR+/HER2-negative MBC

The occurrence of *ESR1* mutation and resulting acquisition of hormone resistance (capacity to ligand-independent functions) by tumor negatively impact on further disease progression and make the selection of the further treatment strategy (to continue endocrine therapy or to prefer chemotherapy) is highly tentative.

The prognostic role of activating *ESR1* mutation in hormone-resistant MBC was studied in the series of large randomized studies. In the BOLERO-2 study, the blood analysis for *ESR1* mutation was performed in 541 patients with HR+/HER2-negative MBC with progression during endocrine therapy with aromatase inhibitors; the activating mutations detection rate reached 28.8%, where 21.1% of patients had D538G mutation, 13.3% – Y537S mutation; double mutation D538G and Y537S was observed in 5.5% of patients. The presence of mutation was associated with the worst overall survival rates (OS): in case of mutation absence, the median reached 32.1 months, and in case of its presence the median was only 20.7 months, HR = 1.62; $p < 0.001$. Moreover, median OS was 26 months with D538G mutation, 20 months with Y537S mutation, and with both mutations (D538G и Y537S) the median was critically low – only 15 months, HR = 2.23; $p < 0.001$. Addition of everolimus to exemestane reduced risk of further progression both in the ESRwt group and in patients with D538G mutation, but the negative impact of *ESR1* mutation on progression-free survival (PFS) rates is still significant. For example, in the group of treatment with

exemestane, median PFS was 3.94 months (in case of ESRwt) and only 2.69 months with D538G mutation (HR = 1.71; $p = 0.02$). Addition of everolimus to exemestane resulted in significant increase of PFS: up to 8.5 months (HR = 0.4) in the ESRwt group and up to 5.8 months (HR = 0.34) in patients with D538G mutation [32].

The mechanism of anti-tumor activity of fulvestrant involves its potential activity in cases of *ESR1*-mutated BC. As fulvestrant is a ‘pure’ antiestrogen and facilitates the irreversible disaggregation of estrogen receptor, the presence of mutation and, therefore, the ligand-independent stimulation of estrogen receptor should not have impact on its efficacy [33]. This assumption was confirmed by SoFEA randomized study, in which the efficacy of treatment with fulvestrant was compared with exemestane treatment in cases of HR+/HER2-negative MBC. *ESR1* mutation was in 39.1% of cases and associated with advantage in PFS of fulvestrant over exemestane (5.7 vs. 2.6 months; HR = 0.52; $p = 0.02$). By contrast, the regimes in the ESRwt group were comparable in respect of efficacy: PFS was 8 months with exemestane and 5.4 months with fulvestrant, HR = 1.07; $p = 0.77$ [33]. However, in other study (PALOMA3) the advantage of combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitor, palbociclib, over monotherapy with fulvestrant was noted in cases of *ESR1*-mutated previously treated HR+/HER2-negative MBC. In the randomized phase III PALOMA-3 study, 360 patients had mutation in blood tests prior to the treatment; *ESR1* mutation was in 25.3% of cases. In patients with mutation presence, median PFS reached 9.4 months with combined endocrine therapy with palbociclib + fulvestrant, while in the group of fulvestrant + placebo the median was only 3.6 months, HR = 0.43, $p = 0.002$. It is interesting to note that patients without mutation had similar advantage in therapy with CDK4/6 inhibitor: 9.5 vs. 5.4 months, HR = 0.49; $p < 0.001$. Consequently, fulvestrant has potential efficacy in patients with *ESR1* mutation as compared to aromatase inhibitors but benefit from combination of fulvestrant and CDK4/6 inhibitors is more significant in this clinical situation [33].

What should be the treatment policy in patients receiving combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors

when acquiring *ESR1* mutation status in the absence of signs of recurrence, and what treatment regimen may be the optimal option of further therapy with presented progression? This question is the most difficult one, and it was actively discussed at the 2020 ASCO conference.

According to design of PADA-1 study, the results of which were reported at 2020 ASCO, it included two phases; the first phase involved 1,017 patients with HR+/HER2-MBC treated in the first-line treatment with palbociclib plus aromatase inhibitors (AIs) [34]. The blood test for *ESR1* mutation was performed before treatment, after 1 month of treatment, and then every 2 months; in case of detection of mutation without signs of progression, patients were switched to the second phase and randomized to two groups: 1) group of continuation of treatment with palbociclib + aromatase inhibitors or 2) group of palbociclib + fulvestrant. In statement of progression fact, patients were also switched to palbociclib + fulvestrant. If the median observation was 21.2 months, 452 of 1,017 patients enrolled in the study (44.4%) continued treatment with palbociclib + AIs, had no *ESR1* mutation and no progression; 565 patients (55.6%) withdrew from the first phase. Moreover, in 135 patients (24.0%) *ESR1* mutation emerged in blood, although progression was not observed (these patients were randomized to two treatment groups), and the progression was detected in 354 patients (62.7%) [34].

The authors note that the ‘starting’ *ESR1* mutation was observed in 3.2% of patients (33 of 1,017). The presence of such mutation was associated with previous adjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors (HR = 3.0), menopausal status (HR = 5.4), bone metastases (HR = 3.4), and low PFS rates in comparison with patients without mutation (11 vs. 26.7 months, HR = 2.3; $p < 0.001$). The most unfavorable prognosis was in patients with ‘starting’ mutation and mutation acquired during 1 month of therapy; in this situation, PFS rates were only 7.4 months, while in patients without mutation in the blood analysis (baseline or during the first month of therapy), PFS reached 24.1 months; $p < 0.001$ [34]. Consequently, the first results of PADA-1 study demonstrated unfavorable predictive and prognostic role of *ESR1* mutation in cases of HR+/

HER2-negative MBC; the follow-up will determine reasonability of continuation of combined therapy with CDK4/6 inhibitors + fulvestrant in case of mutation status occurrence.

The second study presented at 2020 ASCO was the PEARL study, phase III study of efficacy of combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors versus chemotherapy (capecitabine) in patients with *ESR1* mutation [35]. The study included patients with progression during AIs treatment, which were divided into 2 cohorts: cohort 1, 296 patients, – randomized for therapy with palbociclib + exemestane vs. capecitabine; cohort 2, 305 patients, – randomized for therapy with palbociclib + fulvestrant vs. capecitabine. *ESR1* mutation was detected in blood of 29% of patients and was the independent unfavorable prognostic factor: survival rates were significantly lower in patients with mutation compared to *ESRwt*, PFS – 7.2 vs. 9.3 months, $p = 0.07$; OS – 25.4 vs. 34.3 months; $p < 0.0001$. It is important that combined endocrine therapy compared to the chemotherapy with capecitabine had no advantages in patients with *ESR1* mutation, and the life time of patients with detected *ESR1* mutation did not exceed 30 months irrespective of treatment regimen (palbociclib + exemestane, palbociclib + fulvestrant or capecitabine) [35].

Consequently, the results of first randomized studies confirm that *ESR1* mutation may become a new independent unfavorable predictive and prognostic marker in cases of HR+/HER2-negative MBC; moreover, currently there are no convincing data on advantage of endocrine therapy continuation in this clinical situation, that is why the search of optimal action plan in case of *ESR1* mutation detection becomes the objective of great relevance. Unfortunately, at present, routine genetic testing of blood/tumor tissue for presence of *ESR1* mutation is not included in the obligatory diagnostic plan of BC, and it is possible to guess the presence of activating *ESR1* mutation in patients only with the help of probabilistic ‘portrait’ of patients and specific course of disease.

Potential of eribulin use in cases of hormone-resistant MBC

Eribulin is a microtubule polymerization inhibitor, a synthetic analogue of halichondrin B, with the unique com-

ination of high anti-tumor activity and favorable safety profile, offering the possibility to use it in patients with BC previously treated with anthracyclines and taxanes. Eribulin has a direct cytostatic action (it prevents tumor-cell division by formation of non-functional tubulin aggregates, decreasing the speed and degree of tubulin polymerization and interrupting formation of mitotic spindle, which cause a delay of tumor cells in the G2-M phase of cell cycle and apoptosis stimulation) and unique non-mitotic effects (remodeling of tumor vasculature, reversion of epithelial-mesenchymal transition, and reduction of ability of tumor cells to migration and invasion) [36–40]. Such wide range of anti-tumor activities lead to statistically significant increase of overall survival in comparison with any other therapy selected by the doctor; apart from this, eribulin is unique in that it is effective in case of different biological subtypes, including cases of HR+/HER2-negative MBC after progression during previous therapy with CDK4/6 inhibitors [39, 40].

As shown earlier in the PEARL study, the efficacy of combined therapy with palbociclib did not compare favorably with capecitabine in respect of PFS and OS in cases of *ESR1*-mutated BC [35]. However, particularly for eribulin in the phase III, randomized EMBRACE study, the advantage in statistically significant increase of overall survival was proved (13.2 vs. 10.5 months; $p = 0.014$) in patients received minimum two lines of treatment in comparison with therapy selected by the doctor [40]. Moreover, the convincing data are available (results of subgroup analysis of randomized study 301 published in 2018), which demonstrate the increase of median OS in the eribulin group compared to capecitabine in patients with HER2-negative MBC during the second-line therapy (16.1 vs. 13.5 months; $p = 0.026$) [41]. This explains high interest in study of potential of eribulin use in patients with hormone-resistant MBC with progression during the treatment with CDK4/6 inhibitors.

In 2019, the results of the large American observational study EMPOWER were presented, in which the efficacy and safety of eribulin in patients after progression during treatment with CDK4/6 inhibitors was analyzed; the analysis included 395 patients with HR+/HER2-MBC received CDK4/6 inhibitors

(palbociclib – 88.4%, ribociclib – 6.8%, or abemaciclib – 3.5%) in combination with different endocrine preparations as the first and second line of treatment [30]. The median response to the therapy with CDK4/6 inhibitors was 9.7 months, median observation from the beginning of the first-line therapy – 12.4 months [36, 42].

Depending on prescription of eribulin, all patients were divided into four cohorts: 1) the drug was used as the second-line therapy, 121 patients (30.6%); 2) eribulin was used in the third line, 111 patients (28.1%); 3) eribulin was prescribed in accordance with the registered indications of FDA the USA, 135 cases (34.2%); 4) the drug was used in the fourth and further lines without previous treatment with anthracyclines and taxanes, 28 patients (7.1%). The cohort 3 ($n = 135$) is of great interest with the use of eribulin in accordance with the indications registered the USA (third-line chemotherapy of MBC after anthracyclines and taxanes). It is worth noting that the patients of this cohort had visceral disease in 92.6% (liver metastases – 51.9%, lungs – 56.3%) and brain damage was detected in 6.7% of patients [36, 42].

The first preliminary results of eribulin efficacy in the EMPOWER study are presented for 87 patients (64.4%): objective response (partial) is observed in 36 patients (26.7%), clinical benefit – in 73 patients (54.1%), disease progression is registered in 14 cases (10.4%), in 48 patients (35.6%) treatment efficacy with eribulin was not assessed by the time of analysis performance. It is important that in despite of extremely high ratio of patients with visceral metastases, median PFS was not reached in the treatment with eribulin and 6-month PFS was equal to 70.4%. The treatment safety profile was favorable and complied with previously presented data: neutropenia level was low – 23.0% of cases (febrile neutropenia only in 0.7% of cases), peripheral polyneuropathy was observed in 11.1% of cases, and diarrhea – in 12.6% of patients. The primary prevention of neutropenia (colony-enhancing factor support) was required in 11.9% of cases [36, 42].

Consequently, the preliminary results of the EMPOWER study demonstrated good combination of high efficacy of eribulin therapy in patients with hormone-resistant BC after progression

during the treatment with CDK4/6 inhibitors and favorable safety profile of the treatment. For instance, the drug efficacy was demonstrated in patients with visceral metastases that is very important in the clinical practice. Without doubt, the efficacy of the treatment with eribulin in the case of *ESR1* mutation presence was not studied separately, but most likely the ratio of patients with mutation status in the EMPOWER study should be sufficient in view of previous treatment of patients. The future studies will set a priority in treatment algorithm in patients with hormone-resistant BC with the presence of activating *ESR1* mutation; however, the results of the EMPOWER study hold out a hope that eribulin may become a high-potential treatment option in patients with hormone-resistant MBC after progression during the combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors.

Medical writing and editorial support was provided with funding from Eisai LLC, Russia.

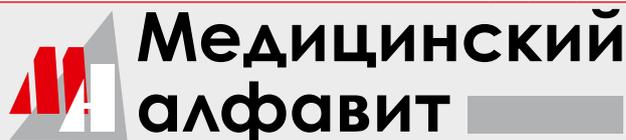
References

1. Edited by Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V.: State of cancer care to the citizens of Russia in 2018. – M.: P. A. Hertsen Moscow Scientific and Research Oncological Institute – branch of the National Medical Radiological Research Center 2019. ill. 236 p. ISBN 978–5–85502–250–6.
2. GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018; <http://gco.iarc.fr/today>.
3. Hwang KT, Kim J, Jung J, et al: Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: a population-based study using SEER database. *Clin Cancer Res* 25:1970–1979, 2019.
4. Stenina M. B., Zhukova L. G., Koroleva I. A., et al. Practical recommendations on medical treatment of invasive breast cancer. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163 <https://rosoncocweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf>
5. NCCN guidelines 3.2020.
6. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) *Ann Oncol* (2018); 29: 1634–1657.
7. A. Bouchard-Fortier A, et al. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol*. 2017 Apr; 24 (2): e106–e114. Published online 2017 Apr 27. DOI: 10.3747/co.24.3238.
8. Davies C, Godwin J, Gray R, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level metaanalysis of randomized trials. *Lancet* 378: 771–784, 2011.
9. Kimberly H. Allison et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 38: 1346–1366.
10. Sheffield BS, Kos Z, Asleh-Aburaya K, et al: Molecular subtype profiling of invasive breast cancers weakly positive for estrogen receptor. *Breast Cancer Res Treat* 155: 483–490, 2016.
11. AGO guidelines 2020.
12. F. Cardoso F, Costa A, Senkus E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology* 28: 16–33, 2017 DOI: 10.1093/annonc/mdw544.
13. Niu Y, Xu J, and Sun T. Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Status, Resistance, and Combination Strategies. *Journal of Cancer* 2019; 10 (22): 5504–5517. DOI: 10.7150/jca.32628.
14. Yardley DA, Chan A, Nusch A, et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018; San Antonio, TX. Abstract 1000.
15. Bardia A, et al. Tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Poster 330 P.
16. Gan'shina I.P., Filonenko D. A., Gordeeva O. O., et al. Ribociclib in the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer. *Medical board*. 2019. N10. pp. 72–80.
17. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clin Breast Cancer*. 2020 Apr; 20 (2): e173–e180. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.08.009.
18. Finn RS, Crown JP, Ethl J et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*. 2016 Jun 28; 18 (1): 67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
19. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1; 29 (7): 1541–1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
20. Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25; 381 (4): 307–316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
21. Iorfida M, Mazza M, Munzone E, et al. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2-Metastatic Breast Cancers: Current Perspectives. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2020 Mar 18; 12: 45–56. DOI: 10.2147/BCTT.S196240.
22. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 29. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
23. Slamon DJ, et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress, September 29, 2019, Barcelona, Spain (LBA7).
24. Landmann A, et al. Low Estrogen Receptor (ER)-Positive Breast Cancer and Neoadjuvant Systemic Chemotherapy: Is Response Similar to Typical ER-Positive or ER-Negative Disease? *Am J Clin Pathol*. 2018 May 31; 150 (1): 34–42. DOI: 10.1093/ajcp/aaq028.
25. Robinson DR, Wu YM, Vats P et al. Activating *ESR1* mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013 Dec; 45 (12): 1446–51. DOI: 10.1038/ng.2823. Epub 2013 Nov 3.
26. Harrod A, Fulton J, Nguyen VTM et al. Genomic modelling of the *ESR1* Y537S mutation for evaluating function and new therapeutic approaches for metastatic breast cancer. *Oncogene*. 2017 Apr 20; 36 (16): 2286–2296. DOI: 10.1038/ncr.2016.382. Epub 2016 Oct 17.
27. Jeselsohn R, Bergholz JS, Matthew Pun M et al. Allele-specific chromatin recruitment and therapeutic vulnerabilities of *ESR1* activating mutations. *Cancer Cell*. 2018 Feb 12; 33 (2): 173–186.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.01.004.
28. Reinert T, Coelho G.P., Mandelli J et al. Association of *ESR1* Mutations and Visceral Metastasis in Patients with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer from Brazil. *Journal of Oncology*, <https://doi.org/10.1155/2019/1947215>.
29. Zundelevich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, et al. *ESR1* mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. *Breast Cancer Research* 2020 22: 28.
30. Li X. Clinical Implications of Monitoring *ESR1* Mutations by Circulating Tumor DNA in Estrogen Receptor Positive Metastatic Breast Cancer: a Pilot Study. *Transl Oncol*. 2020 Feb; 13 (2): 321–328. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.11.007.
31. Kuang Y, Siddiqui B, Hu J et al. Unraveling the clinicopathological features driving the emergence of *ESR1* mutations in metastatic breast cancer. *NFJ Breast Cancer* (2018) 4: 22; DOI:10.1038/s41523-018-0075-5.
32. Chandralapaty S, Chen D, Wei He W et al. Prevalence of *ESR1* Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: a Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 1; 2 (10): 1310–1315. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1279.
33. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L et al. Plasma *ESR1* Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer *J Clin Oncol* 2016 Sep 1; 34 (25): 2961–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
34. Bidard F, Sabatier R, Berger R et al. PADA-1: a randomized, open label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with hormone therapy driven by circulating DNA *ESR1* mutation monitoring in ER-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2020. 36. No. 15. suppl. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS1105.
35. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Prognostic and predictive value of *ESR1* mutations in postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) resistant to aromatase inhibitors (AI), treated with palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) or capecitabine (CAP) in the PEARL study. *Journal of Clinical Oncology* 38. No. 15. suppl (May 20, 2020) 1022–1022. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1022.
36. Kolyadina I. V., Gan'shina I. P., Kuzmicheva S. V., et al. Prospects of eribulin application in patients with HR+/HER2-negative metastatic breast cancer after progression during the treatment with CDK4/6 inhibitors: theoretical prerequisites and first experience. *Current oncology*. 2020; 22 (2): 98–103.
37. Vladimirova L, Tikhonovskaya N, Mitashok I et al. Efficacy of eribulin in elderly patients with metastatic breast cancer in real clinical practice in Russian Federation. *J. The Breast*. Volume 48 Supplement 2 November 2019 S. 56.
38. Gorbunova V. A., Kolyadina I. V., Kovalenko E. I., et al. Efficacy and safety of eribulin in cases of HER2-negative metastatic breast cancer: data of long-term experience from actual clinical practice in Russia. *Current oncology*. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26444/18151434.2019.1.190250.
39. Cortes J, Schoffski P, Littlefield B. Multiple modes of action of eribulin mesylate: Emerging data and clinical implication. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 190–8.
40. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a Phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377 (9769): 914–23.
41. Pivotal X., Seock Ah Im, Guo M, Marm F. Subgroup analysis of patients with HER2 negative metastatic Breast Cancer in the second line setting from a phase 3, open label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer* 2018; 25 (3): 370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4.
42. Sarah S Mougalian, I, Bruce A Feinberg, Edward Wang et al. Observational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy. *Future Oncol*. (2019) 15 (34), 3935–3944.

Для цитирования: Колядина И. В., Поддубная И. В. *ESR1*-мутация как потенциальный предсказательный маркер для выбора тактики лечения при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном раке молочной железы. Медицинский алфавит. 2020; (29): 68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-61-73>.

For citation: Kolyadina I. V., Poddubnaya I. V. *ESR1* mutation as potential predictive marker for choice of treatment tactics in hormone-resistant HR+/HER2-negative breast cancer (in English). *Medical alphabet*. 2020; (29): 68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-61-73>.

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 «Обозрение» — 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) Рс № 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) Рс № 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.ta@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 эпитилонов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам VIII-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 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: нейтропении 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%.

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 $>$ ВГН, или сывороточного билирубина $>$ ВГН; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет. С осторожностью: сахарный диабет (СД), нейропатия, 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, алопеция, 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; алопеция; синдром эритродизестезии пальцев рук и ног; гиперпигментация, высыпания, зуд, шелушение кожи; поражение ногтей; боли скелетных мышц; одышка, кашель; анорексия; дегидратация; абдоминальные боли, тошнота; ГЗРБ; 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 °С до 8 °С. Срок годности: 3 года.

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®.

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

Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

ХАЛАВЕН®

БОЛЬШЕ ЧЕМ ВЫЖИВАЕМОСТЬ



ХАЛАВЕН® ДОКАЗАЛ ЗНАЧИМОЕ И ДОСТОВЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МЕДИАНЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ:

- с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны^{1*}
- с неоперабельной липосаркомой, ранее получавших антрациклины^{2,3**}

* по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения, в том числе винорельбином, гемцитабином, таксанами, антрациклинами: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы составила 15,1 месяца, в подгруппе сравнения – 12,0 месяцев, $p = 0,008$, при назначении после первой линии терапии.

** по данным исследования 309, в сравнении с дакарбазином: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена – 15,6 месяца, в подгруппе дакарбазина – 8,4 месяца, $p = 0,0006$

Ссылки: 1. Pivrot X., et al. *Annals of Oncology* 2016; 27: 1525–1531; 2. Schöffski P., et al. *The Lancet* 2016; 387: 1629–37; 3. George D, Demetri, Patrick Schöffski, Giovanni Grignani et al Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Doxorubicin. *J Clin Oncol* 35. © 2017 by American Society of Clinical Oncology <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.6605> 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 29.11.2018)

Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.01.2020)

Показания: Халавен® показан пациентам: с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты; с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза 1,4 мг/м² вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие (часто и очень часто):** Очень часто ($\geq 1/10$ случаев): нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, алопеция, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость/астения, лихорадка, снижение массы тела. Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, гипокальциемия, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, опоясывающий лишай, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипомagneмия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, звон в ушах, тахикардия, «приливы», тромбоэмболия легочной артерии, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота, повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-подошвенная эритродисестезия, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль и боль в груди, мышечная слабость, дизурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата ХАЛАВЕН® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.01.2020)

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препарат способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «Эйсай»
117342, Россия, Профсоюзная ул., 65, стр.1,
Бизнес центр «Лотте», этаж 21, офис 502
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru

 **Халавен®**
эрибулин
БОЛЬШЕ ЧЕМ ВЫЖИВАЕМОСТЬ